2.7.6.13 保存期 CKD 患者対象 比較試験 [MBA4-4]

（評価資料：CTD5.3.5.1-2）

2.7.6.13.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 第 III 相臨床試験
－腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象としたダルベポエチン アルファとの比較試験－＜貧血改善／切替え／維持試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象に，JTZ-951 の有効性（ダルベポエチン アルファとの非劣性）及び安全性をダルベポエチン アルファを対照としたランダム化非盲検並行群間比較法により検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted] 他　計 69 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間比較試験（個体内用量調節法）

6) 被験者数

目標被験者数（計画時）：
JTZ-951 投与群 100 名，ダルベポエチン アルファ投与群 100 名，合計 200 名
被験者数（解析時）：
治験薬投与開始被験者数：216 名
（JTZ-951 投与群 107 名，ダルベポエチン アルファ投与群 109 名）
有効性解析対象集団（FAS）：212 名
（JTZ-951 投与群 105 名，ダルベポエチン アルファ投与群 107 名）
有効性解析対象集団（PPS）：193 名
（JTZ-951 投与群 97 名，ダルベポエチン アルファ投与群 96 名）

7) 対象被験者

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病（CKD）患者

8) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

Scr Visit 1（観察開始日）の最初の調査を実施する前に治験参加予定者より同意を文書で取得する。Scr Visit 1 より本登録前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす保存期 CKD 患者を

対象とする。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- Scr Visit 1 から治験終了まで，透析導入あるいは腎移植の必要がないと考えられる患者
- Scr Visit 1 の eGFRcreat[*1] が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者

  *1：参考値と判断されたクレアチニンを用いて算出した eGFRcreat は，被験者の適格性判断に用いることはできない。
- Scr Visit 1[*1] の TSAT[*2] が 20%，又はフェリチンが 50 ng/mL を超えている患者

  *1：Scr Visit 1 で基準に合致しなかった場合，臨床検査受託機関で再検査を実施し，本登録までに上記基準に合致していることが確認できれば組入れを可能とする。

  *2：血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱い，再検査を実施する（フェリチンが 50 ng/mL を超えている場合は，再検査を実施しなくてもよい）。
- Scr Visit 1 前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者（ESA 未治療患者）の場合，以下の a)，b)を満たす患者

  a) Scr Visit 1 より本登録までに ESA の投与を受けていない患者

  b) Scr Visit 1 及び Scr Visit 2（観察開始 2 週後）に測定された Hb 濃度がそれぞれ 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下かつ，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差（絶対値）が 1.0 g/dL 以内の患者
- Scr Visit 1 前 8 週以内に ESA を投与されている患者（ESA 治療患者）の場合，以下の a)，b)，c)，d)を満たす患者

  a) Scr Visit 1 の 8 週以上前からエポエチン アルファ若しくはエポエチン ベータ（rHuEPO），エポエチン ベータ ペゴル，ダルベポエチン アルファのいずれか同一の ESA を皮下投与若しくは静脈内投与されている患者（エポエチン アルファ，エポエチン ベータは同一の ESA とみなす）

  b) Scr Visit 1 前の直近 2 回に投与されている ESA の投与間隔と 1 回投与量が下表を満たし，かつ両方が一定の患者

  c) ESA の投与間隔が 2 週間の場合，Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 に Scr Visit 1 前直近の投与時と同一の ESA を投与間隔及び投与量の変更なく投与された患者，または，ESA の投与間隔が 4 週間の場合，Scr Visit 1 に Scr Visit 1 前直近の投与時と同一の ESA を投与間隔及び投与量の変更なく投与された患者

  d) Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 に測定された Hb 濃度がそれぞれ 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，かつ，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差（絶対値）が 1.0 g/dL 以内の患者

ESA 別の投与間隔と 1 回投与量

	投与間隔	
	2 週間*1	4 週間*2
rHuEPO	6000 IU，12000 IU	12000 IU
エポエチン ベータ ペゴル	—	[redacted] μg，[redacted] μg，[redacted] μg，[redacted] μg，[redacted] μg，[redacted] μg
ダルベポエチン アルファ	15 μg，30 μg，60 μg，90 μg，120 μg	30 μg，60 μg，90 μg，120 μg，180 μg

*1：Scr Visit 1 前 5 週以内に 2 回投与されている場合を含む。
*2：Scr Visit 1 前 9 週以内に 2 回投与されている場合を含む。

【主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 U/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに急性腎障害を罹患した患者
- うっ血性心不全（NYHA 分類［治験実施計画書 添付資料 1］で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- Scr Visit 1 の 24 週前から本登録までに心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- Scr Visit 1 から治験終了までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに赤血球輸血を受けた患者
- Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，再生不良性貧血，異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者，あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者
- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは Scr Visit 1 の 5 年前から本登録までに既往がある患者
- 過去に JTZ-951 の治験に参加し，治験薬（実薬）の投与を受けた患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit 1 の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

9) 層別割り付け

ESA 治療歴を因子として ESA 未治療患者と ESA 治療患者で層別割り付けを行い，各々の被験者を JTZ-951 投与群又はダルベポエチン アルファ投与群に割り当てた。

10) 被験薬，投与量，投与方法及び使用製剤

被験薬／対照薬		JTZ-951／ダルベポエチン アルファ		
投与期間		24 週間（168 日間） 初回用量を 4 週間（初期投与期），維持用量を 20 週間（維持投与期）投与		
投与群		JTZ-951 投与群	ダルベポエチン アルファ投与群	
初回用量	ESA 未治療患者	2 mg/日	30 μg/2 週	
	ESA 治療患者	2 mg/日	前治療薬	初回用量*1
			rHuEPO	30，60 μg/2 週
			エポエチン ベータ ペゴル	[redacted] μg/[redacted] 週
			ダルベポエチン アルファ	前治療薬の用法用量継続
維持用量*2		1，2，4，6，8 mg/日	15，30，60，90，120，180 μg/回	
投与方法		1 日 1 回 食前又は就寝前*3 経口投与*4	2 週又は 4 週に 1 回 皮下投与	
使用製剤		JTZ-951 錠 1 mg，2 mg，4 mg	ダルベポエチン アルファ 15 μg，30 μg，60 μg，120 μg，180 μg	
使用錠数／本数		1 回 1 錠又は 2 錠	1 回 1 本又は 2 本	

*1：ダルベポエチン アルファ投与群の初期投与期のダルベポエチン アルファの初回用量は，前治療薬が rHuEPO の場合は表 1，エポエチン ベータ ペゴルの場合は表 2 に従って決定した。
*2：維持投与期では，Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下で維持するために，表 3 を参考に表 4 の段階で治験薬の用量を調節した。
*3：投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与した。
*4：治験薬の投与は Week 0（治験薬投与開始日＝Day 1）から開始した。

表 1 rHuEPO からダルベポエチン アルファへの切替え用法用量

rHuEPO	ダルベポエチン アルファ
6000 IU/2 週	30 μg/2 週
12000 IU/4 週	
12000 IU/2 週	60 μg/2 週

表 2 エポエチン ベータ ペゴルからダルベポエチン アルファへの切替え用法用量

エポエチン ベータ ペゴル	ダルベポエチン アルファ
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週
[redacted] μg/[redacted] 週	
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週

表 3　Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準

Hb 濃度（g/dL）	前 Visit[*1] からの Hb 濃度変化量（ΔHb）			
	ΔHb≦−0.5	−0.5＜ΔHb≦0	0＜ΔHb≦2.0	ΔHb＞2.0[*2]
13.0≦	休薬[*3]			
12.0＜～＜13.0	用量維持	1 段階減量		
11.5＜～≦12.0	用量維持		1 段階減量	
10.5≦～≦11.5	用量維持			1 段階減量
10.0≦～＜10.5	1 段階増量	用量維持		1 段階減量
＜10.0[*4]	1 段階増量		用量維持 ΔHb≦0.5 までは 1 段階増量	1 段階減量

*1：Week 4 は Week 0 からの Hb 濃度変化量
*2：最低用量を投与し，前 Visit からの Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL を超えた場合は中止する。
*3：休薬後に投与を再開する場合は，治験実施医療機関（又は臨床検査受託機関）にて測定された Hb 濃度が 12.5 g/dL 未満になったことを確認し，1 段階減量して再開する。休薬時に最低用量を投与していた場合は，Hb 濃度が 11.5 g/dL 未満になったことを確認し，最低用量で投与を再開する。なお，ダルベポエチン アルファ投与群の被験者の場合，投与間隔は休薬前と同様とする。
*4：最高用量を投与しているにも関わらず Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満を示した場合は中止とする。

表 4　用量調節段階表

段階	1		2		3		4		5		6
JTZ-951	1 mg	⇔	2 mg	⇔	4 mg	⇔	6 mg	⇔	8 mg	—	—
ダルベポエチン アルファ	15 μg	⇔	30 μg	⇔	60 μg	⇔	90 μg	⇔	120 μg	⇔	180 μg

11) 投与期間

24 週間（168 日間）

12) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期		投与期			
Visit 名称	Scr Visit 1	Scr Visit 2	Week 0	Week 2	Week 4	Week 8
投与開始後（週）	−4	−2	0	2	4	8
基準日（Day）	−28	−14	1	15	29	57
Scr Visit 1 基準の許容範囲（Day）	—	±3	±3	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲（Day）	—	—	—	±3	±3	±7
文書同意取得	●					
登録センター連絡	●		●			
適格性の確認，被験者背景	●	●	●			
妊娠検査	●					
治験薬投与			←	—	—	—
治験薬用量調節					●	●
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	—
有効性の調査						
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●		●	●	●	●
鉄関連検査	●		●*4	●*4	●*4	●
QOL アンケート			●			
安全性の調査						
有害事象の調査			←	—	—	—
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	—
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●		●			
胸部 X 線検査		●*1				
眼底検査		●*1				
血液学的検査	●		●		●	●
血液生化学的検査	●*2		●		●	●
血液凝固系検査	●		●		●	●
その他の調査						
VEGF	●		●			●
NT-pro BNP			●		●	
腎機能関連検査	●*3		●		●	
服薬状況及び投薬状況			←	—	—	—

*1：原則として Scr Visit 1 から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部X線検査は Scr Visit 1 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 1 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2：intact-PTH は Scr Visit 1 のみ測定する。
*3：尿中 type IV collagen 及び尿中 fibronectin は測定しない。
*4：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 2，Week 4，Week 16，Week 24（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。
*5：中止時の場合，QOL アンケートは実施しない。
*6：眼底検査は Week 24 を基点に±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

観察期名称	投与期					後観察期
Visit 名称	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22	Week 24 (中止時)	F-up Visit (中止後)
投与開始後（週）	12	16	20	22	24	26
基準日（Day）	85	113	141	155	169	183
Scr Visit 1 基準の許容範囲（Day）	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲（Day）	±7	±7	−7〜+3	+3	−3〜+7	−3〜+7
文書同意取得						
登録センター連絡						
適格性の確認，被験者背景						
妊娠検査						
治験薬投与	→	→	→	→		
治験薬用量調節	●	●	●			
薬剤，療法の調査	→	→	→	→	→	→
有効性の調査						
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●	●	●		●	●
鉄関連検査	●	●*4	●		●*4	●*4
QOL アンケート	●				●*5	
安全性の調査						
有害事象の調査	→	→	→	→	→	→
自覚症状，他覚所見	→	→	→	→	→	→
血圧，脈拍数，体温	●	●	●		●	●
体重，標準 12 誘導心電図					●	
胸部 X 線検査						●
眼底検査					●*6	
血液学的検査		●			●	●
血液生化学的検査		●			●	●
血液凝固系検査		●			●	●
その他の調査						
VEGF					●	
NT-pro BNP					●	
腎機能関連検査					●	
服薬状況及び投薬状況	→	→	→	→	→	

*1:原則として Scr Visit 1 から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部X線検査は Scr Visit 1 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 1 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2：intact-PTH は Scr Visit 1 のみ測定する。
*3：尿中 type IV collagen 及び尿中 fibronectin は測定しない。
*4：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 2，Week 4，Week 16，Week 24（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。
*5：中止時の場合，QOL アンケートは実施しない。
*6：眼底検査は Week 24 を基点に±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

13) 評価項目

【有効性】

(1) 主要評価項目

- 評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（非劣性マージン：−0.75 g/dL）

(2) 副次評価項目

＜ESA 未治療患者＞

- Week 4 までの Hb 濃度上昇速度（95%信頼区間）
- 各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率

＜ESA 治療患者＞

- Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率（95%信頼区間）
- 各 Visit の Hb 濃度の変化量（度数集計，度数分布）

＜ESA 未治療患者，ESA 治療患者共通＞

- 評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率（95%信頼区間）
- 各 Visit の Hb 濃度の検査値（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図，度数集計，度数分布）
- 各 Visit の Hb 濃度の変化量（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図）
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量（記述統計量，度数集計，度数分布）
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数（記述統計量，度数集計）
- 各 Visit の鉄剤使用状況
- Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）外を示した患者の割合
- Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合
- Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

(3) その他評価項目

- 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図）
- 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び四分位範囲，推移図）
- 各 Visit の QOL 変化量（記述統計量及び 95%信頼区間，棒グラフ）

【安全性】

- 有害事象，副作用，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査及び臨床検査

2.7.6.13.2 統計及び解析手法

2.7.6.13.2.1 有効性

2.7.6.13.2.1.1 有効性解析対象集団

主要評価項目の解析では PPS を主たる解析対象集団とし，FAS を主要評価項目の感度分析のための解析対象集団とした。また，他の有効性評価項目の解析では，FAS 及び PPS を解析対象集団とした。

- PPS：
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率若しくは投薬率が 75%以上で，Week 20，Week 22 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日の Hb 濃度に関する調査がなされた被験者
- FAS：
  治験薬が投与され，Week 4 以降で有効性の評価が少なくとも 2 回なされた被験者

2.7.6.13.2.1.2 主要評価項目

(1) 評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（非劣性マージン：−0.75 g/dL）

解析対象集団を PPS とした。Week 20，Week 22，EOT（Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の 3 時点の Hb 濃度の平均値を評価期間の Hb 濃度とした。

閉手順に従い，評価期間の JTZ-951 投与群の Hb 濃度の平均値とその 95%信頼区間を算出した。95%信頼区間が目標 Hb 濃度範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）にあることを確認し，確認できた場合に，非劣性を検証する解析を実施することとした。Baseline 値を Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値とし，評価期間の Hb 濃度に対して，投与群を要因，Hb 濃度の Baseline 値を共変量とした共分散分析を行い，群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の点推定値とその 95%信頼区間を算出した。95%信頼区間の下限が−0.75 g/dL を上回る場合に，ダルベポエチン アルファに対する非劣性が示されたと判断することとした。以下に仮説を示した。

μ_1：JTZ-951 投与群における Hb 濃度の母平均
μ_2：ダルベポエチン アルファ投与群における Hb 濃度の母平均
Δ：非劣性マージン
d：投与群間差
$d = \mu_1 - \mu_2 + \Delta$
帰無仮説：$d = 0$
対立仮説：$d \neq 0$

解析対象集団を FAS として，感度分析を行った。投与終了時期の Hb 濃度を以下のように算出した。

- Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
- Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，投与終了時期の Hb 濃度は EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値

投与終了時期の Hb 濃度に対して，投与群を要因，Hb 濃度の Baseline 値を共変量とした共分散分析を行い，群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の点推定値とその 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.13.2.1.3 副次評価項目

ESA 未治療患者を対象に以下の解析を行った。

(1) Week 4 までの Hb 濃度上昇速度

Week 0 を含む Week 4 までに得られた Hb 濃度に対して，固定効果に投与群及び投与群と時間（解析用の週）の交互作用を，変量効果に切片及び時間（解析用の週）を設定した混合効果モデルにより，週あたりの Hb 濃度上昇速度の推定値とその 95%信頼区間を投与群別に推定した。混合効果モデルによる推定で使用する自由度を Kenward-Roger 法で算出した。誤差成分の共分散構造として，Unstructured を指定した。

(2) 各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率

Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への達成率について経時的な推移を Kaplan-Meier 法を用いて投与群別に推定した。なお，最初に目標値（Hb 濃度 10.0 g/dL 以上）に到達した評価時期（各 Visit の基準日）で「イベント」が生じたとみなし，この目標値に到達しないまま投与終了した症例と Week 0 の Hb 濃度が目標値内である被験者はその時点で「打ち切り」が生じたとみなした。

ESA 治療患者を対象に以下の解析を行った。

(3) Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率

Week 4 の Hb 濃度の Baseline 値に対する変化量が±1.0 g/dL 以内である患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を投与群別に算出した。

(4) 各 Visit の Hb 濃度の変化量（度数集計，度数分布）

変化量のカテゴリー（−2.0 g/dL 未満, −2.0 g/dL 以上～−1.0 g/dL 未満, −1.0 g/dL 以上～1.0 g/dL 以下，1.0 g/dL 超～2.0 g/dL 以下，2.0 g/dL 超）を定め，投与群別に度数集計を行った。

ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を対象に以下の解析を行った。

(5) 評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率

解析対象集団を PPS として，評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を達成した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を投与群別に算出した。また，解析対象集団を FAS として，投与終了時期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を達成した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を投与群別に算出した。

なお，被験者全体を対象とした解析並びに ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を部分集団とした解析を実施した。

(6) 各 Visit の Hb 濃度の検査値

検査値の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を投与群別に算出した。また，カテゴリー（8.0 g/dL 未満，8.0 g/dL 以上～10.0 g/dL 未満，10.0 g/dL 以上～12.0 g/dL 以下，12.0 g/dL 超～

13.0 g/dL 未満，13.0 g/dL 以上）を定め，投与群別に度数集計を行った。
なお，被験者全体を対象とした解析並びに ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を部分集団とした解析を実施した。

(7) 各 Visit の Hb 濃度の変化量
変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を投与群別に算出した。
なお，ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を部分集団とした解析を実施した。

(8) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
JTZ-951 投与群では各 Visit 間（Week 2，Week 22 を除く）及び全投与期間の 1 日あたりの処方量の記述統計量を算出した。また，ダルベポエチン アルファ投与群では各 Visit 間（Week 2，Week 22 を除く）及び全投与期間の週あたりの平均処方量の記述統計量を算出した。いずれの投与群においても以下に示す処方量のカテゴリーを定め，度数集計を行った。
JTZ-951 投与群で使用したカテゴリー：1.0 mg 未満，1.0 mg 以上～2.0 mg 未満，2.0 mg 以上～4.0 mg 未満，4.0 mg 以上～6.0 mg 未満，6.0 mg 以上～8.0 mg 未満，8.0 mg 以上
DA 投与群で使用したカテゴリー：3.75 μg 未満，3.75 μg 以上～15 μg 未満，15 μg 以上～30 μg 未満，30 μg 以上～45 μg 未満，45 μg 以上
なお，被験者全体を対象とした解析を実施した。

(9) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数
投与群別に各 Visit 間の用量調節した被験者数の度数集計を行った。また，投与期間中の用量調節回数の度数集計を行い，その記述統計量を投与群別に算出した。ダルベポエチン アルファ投与群では，週あたりの処方量を用いて用量調節回数を算出した。
なお，被験者全体を対象とした解析を実施した。

(10) 各 Visit の鉄剤使用状況
投与群別に各 Visit 間の静注鉄剤の使用被験者数の度数集計を行い，静注鉄剤の使用量の記述統計量を算出した。また，投与群別に治験期間中の経口鉄剤及び鉄を含有する高リン血症治療剤の使用被験者数の度数集計を行った。治験期間中の静注鉄剤の使用量を算出する際には，Week 0，中止後観察日及び F-up Visit で取得したデータを除いた。
なお，被験者全体を対象とした解析を実施した。

(11) Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）外を示した患者の割合
Week 4 以降に Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満又は 12.0 g/dL 超となった患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を投与群別に算出した。
なお，被験者全体を対象とした解析並びに ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を部分集団とした解析を実施した。

(12) Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合

Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を投与群及び基準逸脱方向別に算出した。

なお，被験者全体を対象とした解析並びに ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を部分集団とした解析を実施した。

(13) Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

投与群別に Week 0～Week 4, Week 4～Week 8, Week 8～Week 12, Week 12～Week 16, Week 16～Week 20 及び Week 20～Week 24 の各区間で度数集計を行い，直前の Visit で測定された Hb 濃度からの変化量が 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加を示した被験者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

なお，被験者全体を対象とした解析を実施した。

2.7.6.13.2.1.4 その他の有効性評価項目

被験者全体を対象とした解析並びに ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を部分集団とした解析を実施した。なお，変化量の記述統計量の算出では，ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を部分集団とした解析を実施した。

(1) 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量

Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC）及び RDW の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を投与群別に算出した。

(2) 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジンの記述統計量及び四分位範囲を投与群別に算出した。

(3) 各 Visit の QOL 変化量

KDQOL-SF™1.3 に記載された採点方法に基づき下位尺度スコアを算出した。包括的尺度に属する 8 つの下位尺度項目と「透析スタッフからの励まし」及び「透析ケアに対する患者満足度」を除く腎疾患特異的尺度に属する 9 つの下位尺度項目に関して，各 Visit のベースラインの値からの変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を投与群別に算出した。また，Week 12 の Hb 濃度変化量のカテゴリー（ESA 治療患者：0.0 g/dL 以下，0.0 g/dL 超，ESA 未治療患者：0.0 g/dL 以下，0.0 g/dL 超～1.0 g/dL 以下，1.0 g/dL 超～2.0 g/dL 以下，2.0 g/dL 超）を定め，カテゴリー別に Week 12 で算出した各 QOL 項目の変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を投与群別に算出した。

2.7.6.13.2.1.5 部分集団解析

ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を部分集団とした解析を実施した。

(1) 評価期間の平均 Hb 濃度

解析対象集団を PPS とした。Week 20，Week 22，EOT（Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の 3 時点の Hb 濃度の平均値を評価期間の Hb 濃度として，評価期間の JTZ-951 投与群の Hb 濃度の平均値とその 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.13.2.2 安全性評価項目

2.7.6.13.2.2.1 安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.13.2.2.2 安全性評価項目

(1) 有害事象及び副作用

治験薬投与開始時から F-up Visit(又は中止後)の調査終了時までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。

MedDRA 読み替え後の基本語（PT）と器官別大分類（SOC）を用いて有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を算出し，主な指標として安全性の評価を行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各 Visit における検査値の記述統計量を算出し，計数値は各 Visit における分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性の検討を行った。

(3) 検査値の異常値の検討

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.13.2.3 その他の調査項目

(1) VEGF，NT-pro BNP

解析対象集団を安全性解析対象集団として，VEGF 及び NT-pro BNP の各 Visit の検査値及び変化量の記述統計量を投与群別に算出した。なお，NT-pro BNP は ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を部分集団とした解析を実施した。

(2) 腎機能関連検査

解析対象集団を安全性解析対象集団として，腎機能マーカー（eGFRcreat，eGFRcys，尿中蛋白量，尿中クレアチニン）及び腎線維化関連マーカー（尿中 type IV collagen，尿中 fibronectin，尿中 Endothelin-1，尿中 FGF-2）の各 Visit の検査値及び変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また，eGFRcreat 及び eGFRcys の変化率の記述統計量を投与群別に算出した。

(3) 服薬状況及び投薬状況

PPS 及び FAS を対象として，各 Visit 間（Week 2，Week 22 を除く）及び全投与期間の JTZ-951 服薬率及びダルベポエチン アルファ投薬率を算出し，カテゴリー（50%未満，50%以上～75%未満，75%以上～100%未満，100%以上）を定めて投与群別に度数集計を行った。また，JTZ-951 投与群では各 Visit 間（Week 2，Week 22 を除く）及び全投与期間の服薬量の記述統計量を算出し，カテゴリー（1.0 mg 未満，1.0 mg 以上～2.0 mg 未満，2.0 mg 以上～4.0 mg 未満，4.0 mg 以上～6.0 mg 未満，6.0 mg 以上～8.0 mg 未満，8.0 mg 以上）を定めて度数集計を行った。一方，ダルベポエチン アルファ投与群では各 Visit 間（Week 2，Week 22 を除く）及び全投与期間の週あたりの投薬量の記述統計量を算出し，カテゴリー（3.75 μg 未満，3.75 μg 以上～15 μg 未満，15 μg 以上～30 μg 未満，30 μg 以上～45 μg 未満，45 μg 以上）を定めて度数集計を行った。

安全性解析対象集団を対象として，治験薬が投与された被験者数，期間及び服薬量若しくは投薬量の度数集計を投与群別に行い，安全性解析集団の曝露状況の検討を行った。

2.7.6.13.3 被験者の内訳

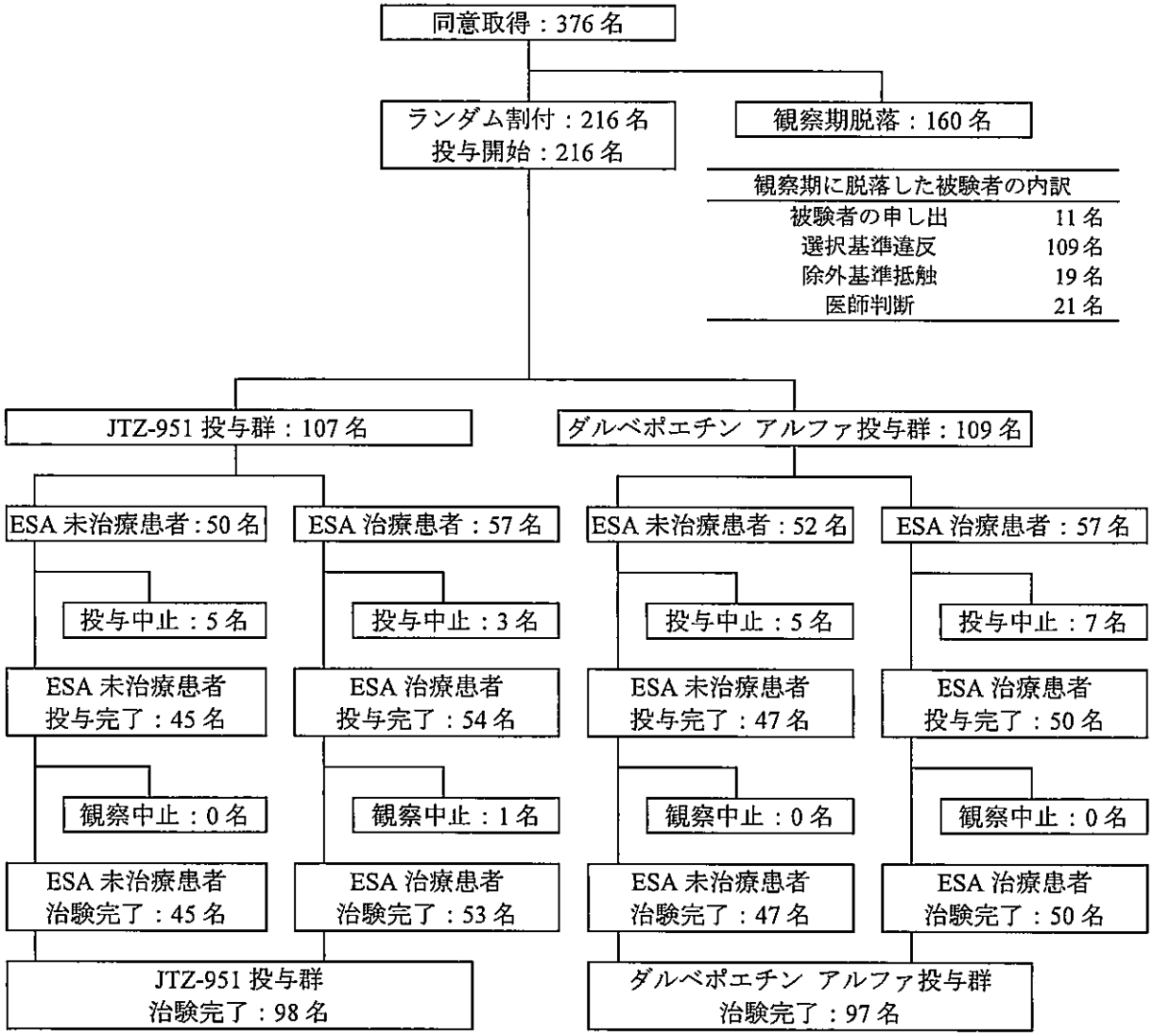
被験者の内訳を図 2.7.6.13-1 に示した。

376 名の被験者から文書同意を取得し，216 名が JTZ-951 投与群又はダルベポエチン アルファ投与群に割り付けられた。JTZ-951 投与群 107 名（ESA 未治療患者 50 名，ESA 治療患者 57 名），ダルベポエチン アルファ投与群 109 名（ESA 未治療患者 52 名，ESA 治療患者 57 名）の合計 216 名に治験薬が投与された。

治験を完了した被験者は，JTZ-951 投与群 98 名（ESA 未治療患者 45 名，ESA 治療患者 53 名），ダルベポエチン アルファ投与群 97 名（ESA 未治療患者 47 名，ESA 治療患者 50 名）の合計 195 名であった。

治験を中止した被験者（投与中止又は観察中止した被験者）は，JTZ-951 投与群 9 名（ESA 未治療患者 5 名，ESA 治療患者 4 名），ダルベポエチン アルファ投与群 12 名（ESA 未治療患者 5 名，ESA 治療患者 7 名）の合計 21 名であった。

有害事象の発現により中止となった被験者は JTZ-951 投与群 4 名，ダルベポエチン アルファ投与群 5 名の合計 9 名であった。最低用量を投与して Hb 濃度が前の Visit から 2.0 g/dL を超える増加量を示したため中止となった被験者はダルベポエチン アルファ投与群 1 名であった。維持透析療法の導入，あるいは腎移植が必要となり中止となった被験者はダルベポエチン アルファ投与群 4 名であった。



治験を中止した被験者の内訳	JTZ-951 投与群		ダルベポエチン アルファ投与群	
	ESA 未治療患者	ESA 治療患者	ESA 未治療患者	ESA 治療患者
死亡	0 名	0 名	0 名	0 名*1
有害事象の発現	3 名	1 名	3 名	2 名
最低用量投与で Hb 濃度の増加が 2.0 g/dL 超	0 名	0 名	1 名	0 名
透析導入等	0 名	0 名	0 名	4 名
被験者の申し出	0 名	1 名	0 名	1 名
治験実施計画書からの逸脱	2 名	1 名	0 名	0 名
医師判断	0 名	1 名*2	1 名	0 名
合計	5 名	4 名	5 名	7 名

*1：ダルベポエチン アルファ投与群の 1 名が F-up Visit の調査完了後に死亡した。
*2：投与完了後の観察中止。

図 2.7.6.13-1　被験者の内訳（MBA4-4）

Source：CTD5.3.5.1-2 図 10-1

2.7.6.13.4 有効性の評価

2.7.6.13.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.13-1 に示した。

治験薬が投与された JTZ-951 投与群 107 名，ダルベポエチン アルファ投与群 109 名の合計 216 名のうち，JTZ-951 投与群 105 名，ダルベポエチン アルファ投与群 107 名の合計 212 名を FAS，JTZ-951 投与群 97 名，ダルベポエチン アルファ投与群 96 名の合計 193 名を PPS として採用した。

表 2.7.6.13-1　　有効性解析対象集団の症例構成（MBA4-4）

投与群	治験薬投与被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
JTZ-951	107	105	2 〔理由〕 Week 4 以降の有効性の評価が 2 回未満：2	97	10 〔理由〕*1 Week 20，22，24 又は Week 24 に相当する中止時観察日の Hb 濃度調査未実施：10 赤血球輸血の実施：1 選択基準不適合：1 除外基準抵触：1
DA	109	107	2 〔理由〕 Week 4 以降の有効性の評価が 2 回未満：2	96	13 〔理由〕*1 Week 20，22，24 又は Week 24 に相当する中止時観察日の Hb 濃度調査未実施：13 赤血球輸血の実施：2
合計	216	212	4	193	23

例数
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-1

2.7.6.13.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.13.4.2.1 被験者背景

PPS 及び FAS の被験者全体の主な被験者背景を表 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-3 に示した。

PPS 及び FAS の被験者背景の各項目に，有効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間に認められなかった。また，ESA 未治療患者及び ESA 治療患者の被験者背景の各項目に，特筆すべき違いは投与群間に認められなかった。なお，PPS の ESA 治療患者のうち，前観察期にダルベポエチン アルファが投与されていた被験者は，JTZ-951 投与群で 25 名（48.1%），ダルベポエチン アルファ投与群で 33 名（64.7%）であった。

表 2.7.6.13-2　　主な被験者背景（MBA4-4，PPS）

項目（単位）		JTZ-951 投与群 (N = 97)	DA 投与群 (N = 96)	p 値
年齢（歳）	平均値 標準偏差	70.4 9.1	68.9 9.1	0.2494 *3
性別	男性	61 (62.9)	47 (49.0)	0.0513 *1
	女性	36 (37.1)	49 (51.0)	
閉経 [女性のみ]	閉経前	3 (8.3)	1 (2.0)	0.3065 *4
	閉経後	33 (91.7)	48 (98.0)	
身長（cm）	平均値 標準偏差	160.40 8.61	158.30 9.70	0.1128 *3
体重（kg）	平均値 標準偏差	60.22 9.99	60.88 12.73	0.6891 *3
BMI（kg/m^2）	平均値 標準偏差	23.39 3.41	24.26 4.43	0.1311 *3
収縮期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	133.9 16.5	135.9 18.0	0.4357 *3
拡張期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	70.5 12.2	70.4 9.9	0.9511 *3
脈拍数（回/min）	平均値 標準偏差	74.4 10.2	74.1 12.2	0.8843 *3
体温（°C）	平均値 標準偏差	36.33 0.38	36.35 0.36	0.7041 *3
intact-PTH（pg/mL）	平均値 標準偏差	143.6 107.2	136.1 81.9	0.7591 *2
eGFRcreat（$mL/min/1.73\ m^2$）	平均値 標準偏差	18.64 10.14	17.26 8.26	0.3036 *3
	＜15 15≦～＜30 30≦～＜45 45≦～＜60 60≦	47 (48.5) 37 (38.1) 11 (11.3) 2 (2.1) 0	48 (50.0) 41 (42.7) 5 (5.2) 2 (2.1) 0	0.4589 *4
既往歴	有	45 (46.4)	33 (34.4)	0.0890 *1
	無	52 (53.6)	63 (65.6)	
合併症	有	97 (100.0)	96 (100.0)	算出できず
	無	0	0	
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	28 (28.9)	23 (24.0)	0.8113 *1
	糖尿病性腎症	30 (30.9)	32 (33.3)	
	腎硬化症	29 (29.9)	28 (29.2)	
	その他	10 (10.3)	13 (13.5)	

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：χ^2 検定，*2：Wilcoxon 順位和検定，*3：t 検定，*4：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-2

表 2.7.6.13-2　主な被験者背景（MBA4-4，PPS）（続き）

項目（単位）			JTZ-951 投与群 (N = 97)	DA 投与群 (N = 96)	p 値
前観察期の経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		0	0	1.0000 *4
	経口鉄剤のみ投与		15 (15.5)	16 (16.7)	
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		1 (1.0)	0	
	無		81 (83.5)	80 (83.3)	
前観察期の ESA の投与		有	52 (53.6)	51 (53.1)	0.9464 *1
		無	45 (46.4)	45 (46.9)	
rHuEPO	前観察期の投与	有	0	0	算出できず
		無	97 (100.0)	96 (100.0)	
ダルベポエチンアルファ*5	前観察期の投与	有	25 (25.8)	33 (34.4)	0.1925 *1
		無	72 (74.2)	63 (65.6)	
	投与量（μg/4 週）	平均値 標準偏差	75.6 51.3	72.7 45.0	0.8216 *3
		＜80 80≦	16 (64.0) 9 (36.0)	24 (72.7) 9 (27.3)	0.4768 *1
エポエチンベータペゴル*5	前観察期の投与	有	27 (27.8)	18 (18.8)	0.1356 *1
		無	70 (72.2)	78 (81.3)	
	投与量（μg/4 週）	平均値 標準偏差	64.8 47.2	79.2 47.9	0.3260 *3
		＜150 150≦	25 (92.6) 2 (7.4)	15 (83.3) 3 (16.7)	0.3751 *4

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：χ^2 検定，*2：Wilcoxon 順位和検定，*3：t 検定，*4：Fisher's exact test
*5：rHuEPO，ダルベポエチンアルファ及びエポエチンベータペゴルの投与量の度数集計では，投与「有」を分母としてそれぞれ算出した。
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-2

表 2.7.6.13-3　　主な被験者背景（MBA4-4，FAS）

項目（単位）		JTZ-951 投与群 (N = 105)	DA 投与群 (N = 107)	p 値
年齢（歳）	平均値 標準偏差	70.7 9.0	69.1 9.9	0.2021 *3
性別	男性	67 (63.8)	55 (51.4)	0.0676 *1
	女性	38 (36.2)	52 (48.6)	
閉経 [女性のみ]	閉経前	3 (7.9)	2 (3.8)	0.6465 *4
	閉経後	35 (92.1)	50 (96.2)	
身長（cm）	平均値 標準偏差	160.30 8.67	158.77 9.84	0.2334 *3
体重（kg）	平均値 標準偏差	60.15 10.35	60.66 12.36	0.7477 *3
BMI（kg/m^2）	平均値 標準偏差	23.37 3.41	24.04 4.32	0.2157 *3
収縮期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	134.2 16.2	135.8 18.4	0.4862 *3
拡張期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	70.6 12.0	70.3 10.2	0.8490 *3
脈拍数（回/min）	平均値 標準偏差	75.4 11.1	74.9 12.5	0.7530 *3
体温（°C）	平均値 標準偏差	36.35 0.39	36.36 0.36	0.8407 *3
intact-PTH（pg/mL）	平均値 標準偏差	143.4 106.6	139.2 86.1	0.6656 *2
eGFRcreat（$mL/min/1.73\ m^2$）	平均値 標準偏差	18.52 10.06	17.31 8.45	0.3405 *3
	＜15 15≦～＜30 30≦～＜45 45≦～＜60 60≦	53 (50.5) 38 (36.2) 12 (11.4) 2 (1.9) 0	54 (50.5) 45 (42.1) 5 (4.7) 3 (2.8) 0	0.2841 *4
既往歴	有	48 (45.7)	38 (35.5)	0.1305 *1
	無	57 (54.3)	69 (64.5)	
合併症	有	105 (100.0)	107 (100.0)	算出できず
	無	0	0	
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	29 (27.6)	23 (21.5)	0.6311 *1
	糖尿病性腎症	34 (32.4)	37 (34.6)	
	腎硬化症	31 (29.5)	31 (29.0)	
	その他	11 (10.5)	16 (15.0)	

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：χ^2検定，*2：Wilcoxon 順位和検定，*3：t 検定，*4：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-3

表 2.7.6.13-3　主な被験者背景（MBA4-4，FAS）（続き）

項目（単位）			JTZ-951 投与群 (N = 105)	DA 投与群 (N = 107)	p 値
前観察期の経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		0	0	0.7123 *4
	経口鉄剤のみ投与		16 (15.2)	19 (17.8)	
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		1 (1.0)	0	
	無		88 (83.8)	88 (82.2)	
前観察期の ESA の投与		有	57 (54.3)	55 (51.4)	0.6741 *1
		無	48 (45.7)	52 (48.6)	
rHuEPO*5	前観察期の投与	有	0	1 (0.9)	1.0000 *4
		無	105 (100.0)	106 (99.1)	
	投与量（IU/2 週）	平均値	--	6000.0	算出できず
		標準偏差	--	--	
		＜9000	--	1 (100.0)	算出できず
		9000≦	--	0	
ダルベポエチンアルファ*5	前観察期の投与	有	27 (25.7)	34 (31.8)	0.3297 *1
		無	78 (74.3)	73 (68.2)	
	投与量（μg/4 週）	平均値	73.3	74.1	0.9490 *3
		標準偏差	50.2	45.1	
		＜80	18 (66.7)	24 (70.6)	0.7425 *1
		80≦	9 (33.3)	10 (29.4)	
エポエチンベータペゴル*5	前観察期の投与	有	30 (28.6)	20 (18.7)	0.0902 *1
		無	75 (71.4)	87 (81.3)	
	投与量（μg/4 週）	平均値	64.2	73.8	0.4764 *3
		標準偏差	44.9	48.3	
		＜150	28 (93.3)	17 (85.0)	0.3772 *4
		150≦	2 (6.7)	3 (15.0)	

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：χ^2 検定，*2：Wilcoxon 順位和検定，*3：t 検定，*4：Fisher's exact test
*5：rHuEPO，ダルベポエチンアルファ及びエポエチンベータペゴルの投与量の度数集計では，投与「有」を分母としてそれぞれ算出した。
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-3

2.7.6.13.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

PPS 及び FAS の Hb 濃度のベースライン値を表 2.7.6.13-4，Ret 数のベースライン値を表 2.7.6.13-5，鉄関連検査のベースライン値を表 2.7.6.13-6 に示した。Week 0（投与開始日）のデータを有効性評価項目のベースライン値とした。

PPS 及び FAS の JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度のベースライン値に差はなかった。

PPS 及び FAS のその他のベースライン値の各項目に，有効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間に認められなかった。

表 2.7.6.13-4　　Hb 濃度のベースライン値（MBA4-4，PPS 及び FAS）

項目（単位）		PPS			FAS		
		JTZ-951 投与群 (N = 97)	DA 投与群 (N = 96)	p 値	JTZ-951 投与群 (N = 105)	DA 投与群 (N = 107)	p 値
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 標準偏差	10.17 0.85	10.31 0.92	0.2739 *1	10.21 0.88	10.23 0.94	0.8586 *1
	＜8.0	0	1 (1.0)	0.6950 *2	0	2 (1.9)	0.5831 *2
	8.0≦～＜9.0	9 (9.3)	5 (5.2)		10 (9.5)	6 (5.6)	
	9.0≦～＜10.0	32 (33.0)	29 (30.2)		33 (31.4)	36 (33.6)	
	10.0≦～＜11.0	37 (38.1)	38 (39.6)		40 (38.1)	40 (37.4)	
	11.0≦～≦12.0	17 (17.5)	22 (22.9)		19 (18.1)	22 (20.6)	
	12.0＜	2 (2.1)	1 (1.0)		3 (2.9)	1 (0.9)	

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：t 検定，*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-4

表 2.7.6.13-5　　Ret 数のベースライン値（MBA4-4，PPS 及び FAS）

項目（単位）		PPS			FAS		
		JTZ-951 投与群 (N = 97)	DA 投与群 (N = 96)	p 値	JTZ-951 投与群 (N = 105)	DA 投与群 (N = 107)	p 値
Ret 数 (10^6/μL)	平均値 標準偏差	0.0377 0.0186	0.0370 0.0183	0.7820 *1	0.0378 0.0182	0.0371 0.0181	0.7699 *1

DA：ダルベポエチン アルファ
*1：t 検定
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-5

表 2.7.6.13-6　　鉄関連検査のベースライン値（MBA4-4，PPS 及び FAS）

項目（単位）		PPS			FAS		
		JTZ-951 投与群 (N = 97)	DA 投与群 (N = 96)	p 値	JTZ-951 投与群 (N = 105)	DA 投与群 (N = 107)	p 値
血清鉄 (μg/dL)	平均値 標準偏差	78.8 25.8	83.3 26.4	0.1570 *1	78.5 25.2	82.5 26.0	0.1670 *1
	Q1 中央値 Q3	61.0 77.0 91.0	69.0 80.0 93.0	--*3	62.0 77.0 91.0	68.0 79.0 92.0	--*3
TIBC (μg/dL)	平均値 標準偏差	265.8 42.9	275.9 40.5	0.0846 *1	267.1 43.5	272.6 41.2	0.3173 *1
	Q1 中央値 Q3	241.0 261.0 293.0	251.0 276.0 297.5	--*3	241.0 263.0 296.0	250.0 275.0 297.0	--*3
TSAT (%)	平均値 標準偏差	30.1 9.9	30.9 11.0	0.5351 *1	29.9 9.9	30.8 10.6	0.4026 *1
	Q1 中央値 Q3	24.0 29.0 34.0	24.5 31.0 36.0	--*3	23.0 29.0 34.0	24.0 31.0 36.0	--*3
	≦10.0 10.0＜～≦20.0 20.0＜～≦40.0 40.0＜	0 15 (15.5) 69 (71.1) 13 (13.4)	1 (1.0) 14 (14.6) 71 (74.0) 10 (10.4)	0.8329 *2	0 16 (15.2) 75 (71.4) 14 (13.3)	1 (0.9) 15 (14.0) 80 (74.8) 11 (10.3)	0.7692 *2
フェリチン (ng/mL)	平均値 標準偏差	150.73 136.45	143.94 98.92	0.6688 *1	145.66 133.50	152.81 115.43	0.2962 *1
	Q1 中央値 Q3	62.40 106.00 182.00	70.70 108.50 196.00	--*3	61.80 103.00 177.00	70.10 111.00 211.00	--*3
	≦50 50＜～≦100 100＜～≦300 300＜	11 (11.3) 34 (35.1) 39 (40.2) 13 (13.4)	9 (9.4) 32 (33.3) 46 (47.9) 9 (9.4)	0.6679 *2	14 (13.3) 37 (35.2) 41 (39.0) 13 (12.4)	11 (10.3) 33 (30.8) 52 (48.6) 11 (10.3)	0.5668 *2
sTfR (nmol/L)	平均値 標準偏差	17.80 6.07	17.84 5.26	0.4929 *1	18.03 6.41	17.62 5.11	0.8176 *1
	Q1 中央値 Q3	14.40 16.80 19.50	14.80 17.00 20.65	--*3	14.40 16.80 19.50	14.40 16.90 20.20	--*3
ヘプシジン (ng/mL)	平均値 標準偏差	76.389 61.899	84.904 59.261	0.1177 *1	74.497 60.552	85.513 59.685	0.0507 *1
	Q1 中央値 Q3	37.600 56.800 90.800	44.150 68.050 106.500	--*3	35.900 56.800 90.800	44.800 70.400 106.000	--*3

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ，Q1：第 1 四分位，Q3：第 3 四分位
*1：Wilcoxon 順位和検定，*2：Fisher's exact test，*3：算出せず
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-6

2.7.6.13.4.3 主要評価項目

2.7.6.13.4.3.1 評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差

PPS の評価期間の JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度の平均値及びその 95%信頼区間（95% CI）並びに評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差の共分散分析結果を表 2.7.6.13-7，評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差を図 2.7.6.13-2 に示した。

PPS の評価期間の Hb 濃度の平均値は，JTZ-951 投与群で 10.96 g/dL（95% CI：10.84～11.07 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で 10.87 g/dL（95% CI：10.75～10.99 g/dL）であった。JTZ-951 投与群の Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。

Hb 濃度の Baseline 値を共変量とした共分散分析の結果，評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は 0.09 g/dL（95% CI：−0.07～0.26 g/dL）であり，2 群間の差の 95% CI の下限（−0.07 g/dL）が非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回った。したがって，JTZ-951 のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された。

表 2.7.6.13-7　評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（MBA4-4，PPS）

投与群	記述統計量			共分散分析　2 群間の差	
	例数	平均値（g/dL）	[95% CI]	最小二乗平均値（g/dL）	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N＝97）	96*1	10.96	[10.84, 11.07]	0.09	[−0.07, 0.26]
DA 投与群（N＝96）	96	10.87	[10.75, 10.99]		

要因：投与群
共変量：Hb 濃度の Baseline 値（Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値）
評価期間の Hb 濃度：
Week 20，Week 22 及び EOT（Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の 3 時点の Hb 濃度の平均値
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：1 名の被験者で Week 24 の Hb 濃度を測定したが，凝固により欠測となった。評価期間の Hb 濃度を算出できず，PPS の主要評価から除外した。
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-11

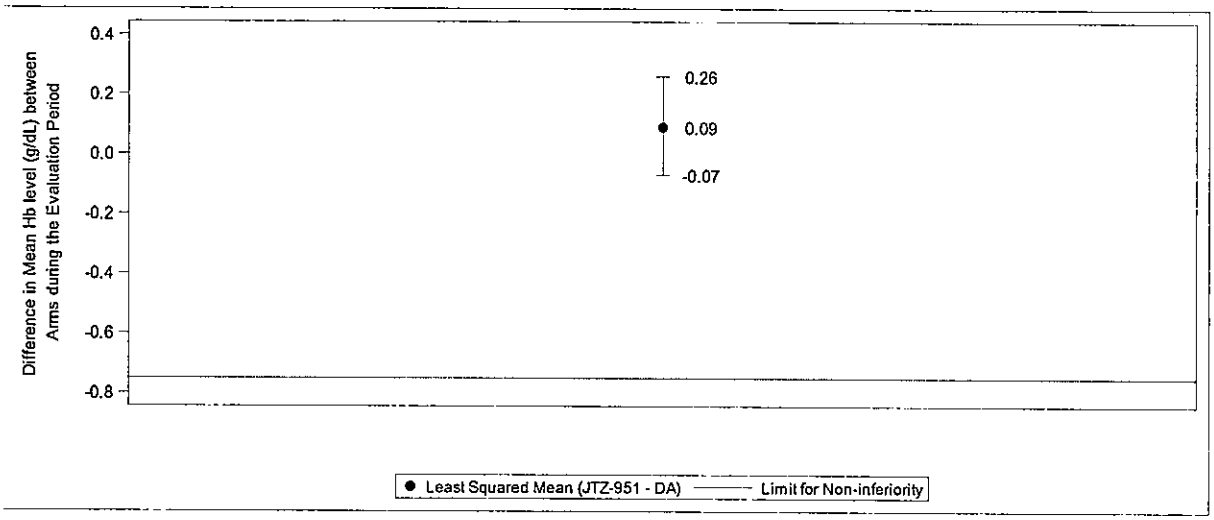


図 2.7.6.13-2　　評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（MBA4-4，PPS）

●：評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値
－：95%信頼区間の上限値及び下限値
点線：非劣性限界（−0.75 g/dL）
評価期間の Hb 濃度：Week 20，Week 22 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-1

2.7.6.13.4.3.2 投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差

FAS の投与終了時期の JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度の平均値及びその 95% CI 並びに投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差の共分散分析結果を表 2.7.6.13-8，投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差を図 2.7.6.13-3 に示した。

FAS の投与終了時期の Hb 濃度の平均値は，JTZ-951 投与群で 10.91 g/dL（95% CI：10.79～11.02 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で 10.78 g/dL（95% CI：10.65～10.91 g/dL）であった。JTZ-951 投与群の Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。

Hb 濃度の Baseline 値を共変量とした共分散分析の結果，投与終了時期の Hb 濃度の 2 群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は 0.13 g/dL（95% CI：−0.04～0.30 g/dL）であり，2 群間の差の 95% CI の下限（−0.04 g/dL）は非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回った。

表 2.7.6.13-8　投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（MBA4-4, FAS）

投与群	記述統計量			共分散分析　2 群間の差	
	例数	平均値（g/dL）	[95% CI]	最小二乗平均値 (g/dL)	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N = 105）	105	10.91	[10.79, 11.02]	0.13	[−0.04, 0.30]
DA 投与群（N = 107）	107	10.78	[10.65, 10.91]		

要因：投与群
共変量：Hb 濃度の Baseline 値（Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値）
投与終了時期の Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合, EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-12

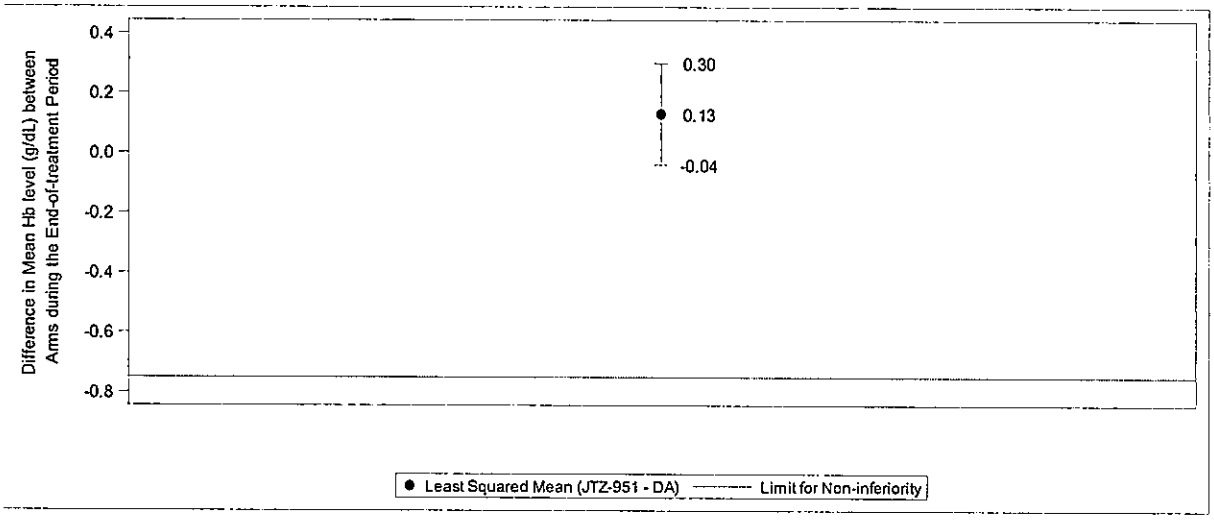


図 2.7.6.13-3　投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（MBA4-4, FAS）

●：投与終了時期の Hb 濃度の 2 群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値
－：95%信頼区間の上限値及び下限値
点線：非劣性限界（−0.75 g/dL）
投与終了時期の Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-2

2.7.6.13.4.4 副次評価項目

2.7.6.13.4.4.1 Week 4 までの Hb 濃度上昇速度

FAS の ESA 未治療患者の Week 4 までの週あたりの Hb 濃度上昇速度の推定値を表 2.7.6.13-9 に示した。

FAS の ESA 未治療患者の Week 4 までの週あたりの Hb 濃度上昇速度の推定値は，JTZ-951 投与

群で 0.079 g/dL/週（95% CI：0.033～0.125 g/dL/週），ダルベポエチン アルファ投与群で 0.230 g/dL/週（95% CI：0.186～0.274 g/dL/週）であった。

表 2.7.6.13-9　ESA 未治療患者の Week 4 までの週あたりの Hb 濃度上昇速度（MBA4-4, FAS）

	JTZ-951 投与群（N = 48）		DA 投与群（N = 52）	
	推定値	[95% CI]	推定値	[95% CI]
Hb 濃度上昇速度（g/dL/週）	0.079	[0.033, 0.125]	0.230	[0.186, 0.274]

DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-13

2.7.6.13.4.4.2 各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率

FAS の ESA 未治療患者の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率を表 2.7.6.13-10 に示した。

FAS の ESA 未治療患者では，JTZ-951 投与群の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への累積到達率は，Week 4 の時点で 44.1%（15 名），Week 24 の時点で 100%（33 名）であった。

ダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への累積到達率は，Week 4 の時点で 66.7%（24 名），Week 24 の時点で 97.2%（35 名）であった。

表 2.7.6.13-10　ESA 未治療患者の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率（MBA4-4, FAS）

		Week 0	Week 0＜～≦Week 2	Week 2＜～≦Week 4	Week 4＜～≦Week 8	Week 8＜～≦Week 12
JTZ-951 投与群（N = 48）	評価例数	48	34	26	19	7
	累積到達例数	0	8	15	27	30
	累積到達率（%）	0.0	23.5	44.1	79.4	88.2
	打ち切り例数	14	0	0	0	1
DA 投与群（N = 52）	評価例数	52	36	22	12	3
	累積到達例数	0	14	24	33	35
	累積到達率（%）	0.0	38.9	66.7	91.7	97.2
	打ち切り例数	16	0	0	0	1

		Week 12＜～≦Week 16	Week 16＜～≦Week 20	Week 20＜～≦Week 22	Week 22＜～≦Week 24
JTZ-951 投与群（N = 48）	評価例数	3	2	0	0
	累積到達例数	31	33	33	33
	累積到達率（%）	92.2	100.0	100.0	100.0
	打ち切り例数	0	0	0	0
DA 投与群（N = 52）	評価例数	0	0	0	0
	累積到達例数	35	35	35	35
	累積到達率（%）	97.2	97.2	97.2	97.2
	打ち切り例数	0	0	0	0

目標値に到達しないまま投与終了した被験者と Week 0 の Hb 濃度が目標値内である被験者はその時点で「打ち切り」が生じたとみなした。
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-14

2.7.6.13.4.4.3 Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率

FAS の ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率を表 2.7.6.13-11 に示した。

FAS の ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率は，JTZ-951 投与群で 87.7%（95% CI：76.3%～94.9%），ダルベポエチン アルファ投与群で 100.0%（95% CI：93.5%～100.0%）であった。

表 2.7.6.13-11　ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率（MBA4-4，FAS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N = 57）	57	50	87.7%	[76.3, 94.9]
DA 投与群（N = 55）	55	55	100.0%	[93.5, 100.0]

DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-15

2.7.6.13.4.4.4 各 Visit の Hb 濃度の変化量の度数集計

FAS の ESA 治療患者の各観察日の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計を表 2.7.6.13-12 に示した。

FAS の ESA 治療患者では，JTZ-951 投与群の Week 4 の Hb 濃度の変化量が−2.0 g/dL 未満の被験者の割合は 1.8%（1 名），−2.0 g/dL 以上−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 10.5%（6 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 87.7%（50 名）であり，1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者及び 2.0 g/dL 超の被験者は認められなかった。

ダルベポエチン アルファ投与群のすべての被験者で，Week 4 の Hb 濃度の変化量は−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下であった。

表 2.7.6.13-12　ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計（MBA4-4，FAS）

Hb 濃度変化量（g/dL）		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	57	57	57	56	57
	<−2.0	0	0	--	0	1 (1.8)
	−2.0≦～<−1.0	2 (3.5)	1 (1.8)	--	3 (5.4)	6 (10.5)
	−1.0≦～≦1.0	55 (96.5)	55 (96.5)	--	53 (94.6)	50 (87.7)
	1.0<～≦2.0	0	1 (1.8)	--	0	0
	2.0<	0	0	--	0	0
DA 投与群 (N = 55)	例数	55	55	55	55	55
	<−2.0	0	0	--	0	0
	−2.0≦～<−1.0	2 (3.6)	0	--	0	0
	−1.0≦～≦1.0	50 (90.9)	52 (94.5)	--	55 (100.0)	55 (100.0)
	1.0<～≦2.0	3 (5.5)	3 (5.5)	--	0	0
	2.0<	0	0	--	0	0

Hb 濃度変化量（g/dL）		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	56	55	54	53	53
	<−2.0	2 (3.6)	1 (1.8)	0	1 (1.9)	0
	−2.0≦～<−1.0	6 (10.7)	6 (10.9)	7 (13.0)	3 (5.7)	5 (9.4)
	−1.0≦～≦1.0	44 (78.6)	42 (76.4)	36 (66.7)	38 (71.7)	38 (71.7)
	1.0<～≦2.0	3 (5.4)	6 (10.9)	10 (18.5)	9 (17.0)	8 (15.1)
	2.0<	1 (1.8)	0	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.8)
DA 投与群 (N = 55)	例数	55	54	52	52	52
	<−2.0	0	0	1 (1.9)	0	0
	−2.0≦～<−1.0	5 (9.1)	10 (18.5)	4 (7.7)	4 (7.7)	3 (5.8)
	−1.0≦～≦1.0	47 (85.5)	41 (75.9)	41 (78.8)	43 (82.7)	38 (73.1)
	1.0<～≦2.0	2 (3.6)	3 (5.6)	6 (11.5)	4 (7.7)	9 (17.3)
	2.0<	1 (1.8)	0	0	1 (1.9)	2 (3.8)

Hb 濃度変化量（g/dL）		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	53	57	53
	<−2.0	0	0	1 (1.9)
	−2.0≦～<−1.0	3 (5.7)	4 (7.0)	8 (15.1)
	−1.0≦～≦1.0	41 (77.4)	44 (77.2)	38 (71.7)
	1.0<～≦2.0	8 (15.1)	8 (14.0)	6 (11.3)
	2.0<	1 (1.9)	1 (1.8)	0
DA 投与群 (N = 55)	例数	50	55	50
	<−2.0	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (2.0)
	−2.0≦～<−1.0	5 (10.0)	7 (12.7)	7 (14.0)
	−1.0≦～≦1.0	38 (76.0)	41 (74.5)	39 (78.0)
	1.0<～≦2.0	4 (8.0)	4 (7.3)	3 (6.0)
	2.0<	2 (4.0)	2 (3.6)	0

例数（%）
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-16

2.7.6.13.4.4.5 投与終了時期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率

(1) 被験者全体

FAS の被験者全体の投与終了時期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.13-13 に示した。

FAS の被験者全体の投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，JTZ-951 投与群で 88.6%（95% CI：80.9%～94.0%），ダルベポエチン アルファ投与群で 87.9%（95% CI：80.1%～93.4%）であった。

表 2.7.6.13-13　被験者全体の投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA4-4，FAS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N = 105）	105	93	88.6%	[80.9, 94.0]
ダルベポエチン アルファ投与群（N = 107）	107	94	87.9%	[80.1, 93.4]

投与終了時期の Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-17

(2) ESA 未治療患者

FAS の ESA 未治療患者の投与終了時期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.13-14 に示した。

FAS の ESA 未治療患者の投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，JTZ-951 投与群は 91.7%（95% CI：80.0%～97.7%），ダルベポエチン アルファ投与群で 88.5%（95% CI：76.6%～95.6%）であった。

表 2.7.6.13-14　ESA 未治療患者の投与終了時期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA4-4，FAS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N = 48）	48	44	91.7%	[80.0, 97.7]
ダルベポエチン アルファ投与群（N = 52）	52	46	88.5%	[76.6, 95.6]

投与終了時期の Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-18

(3) ESA 治療患者

FAS の ESA 治療患者の投与終了時期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率を

表 2.7.6.13-15 に示した。

FAS の ESA 治療患者の投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，JTZ-951 投与群で 86.0%（95% CI：74.2%～93.7%），ダルベポエチン アルファ投与群で 87.3%（95% CI：75.5%～94.7%）であった。

表 2.7.6.13-15　ESA 治療患者の投与終了時期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA4-4，FAS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N＝57）	57	49	86.0%	[74.2, 93.7]
ダルベポエチン アルファ投与群（N＝55）	55	48	87.3%	[75.5, 94.7]

投与終了時期の Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-19

2.7.6.13.4.4.6 評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率

(1) 被験者全体

PPS の被験者全体の評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.13-16 に示した。

PPS の被験者全体の評価期間の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，JTZ-951 投与群で 89.6%（95% CI：81.7%～94.9%），ダルベポエチン アルファ投与群で 90.6%（95% CI：82.9%～95.6%）であった。

表 2.7.6.13-16　被験者全体の評価期間の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA4-4，PPS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N＝97）	96[*1]	86	89.6%	[81.7, 94.9]
ダルベポエチン アルファ投与群（N＝96）	96	87	90.6%	[82.9, 95.6]

評価期間の Hb 濃度：
Week 20，Week 22 及び EOT（Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の 3 時点の Hb 濃度の平均値
*1：1 名の被験者で Week 24 の Hb 濃度を測定したが，凝固により欠測となった。評価期間の Hb 濃度を算出できず，PPS の主要評価から除外した。
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-20

(2) ESA 未治療患者

PPS の ESA 未治療患者の評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.13-17 に示した。

PPS の ESA 未治療患者の評価期間の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，JTZ-951 投与群で 93.3%（95% CI：81.7%～98.6%），ダルベポエチン アルファ投与群で 91.1%

（95% CI：78.8%～97.5%）であった。

表 2.7.6.13-17　ESA 未治療患者の評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA4-4，PPS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N＝45）	45	42	93.3%	[81.7, 98.6]
ダルベポエチン アルファ投与群（N＝45）	45	41	91.1%	[78.8, 97.5]

評価期間の Hb 濃度：
Week 20，Week 22 及び EOT（Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の 3 時点の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-21

(3) ESA 治療患者

PPS の ESA 治療患者の評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率を表 2.7.6.13-18 に示した。

PPS の ESA 治療患者の評価期間の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，JTZ-951 投与群で 86.3%（95% CI：73.7%～94.3%），ダルベポエチン アルファ投与群で 90.2%（95% CI：78.6%～96.7%）であった。

表 2.7.6.13-18　ESA 治療患者の評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA4-4，PPS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N＝52）	51*1	44	86.3%	[73.7, 94.3]
ダルベポエチン アルファ投与群（N＝51）	51	46	90.2%	[78.6, 96.7]

評価期間の Hb 濃度：
Week 20，Week 22 及び EOT（Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の 3 時点の Hb 濃度の平均値
*1：1 名の被験者で Week 24 の Hb 濃度を測定したが，凝固により欠測となった。評価期間の Hb 濃度を算出できず，PPS の主要評価から除外した。
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-22

2.7.6.13.4.4.7 各 Visit の Hb 濃度の検査値

(1) 被験者全体

FAS の被験者全体の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.13-19，その推移図を図 2.7.6.13-4，各観察日の Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.13-20，その分布図を図 2.7.6.13-5 に示した。

FAS の被験者全体のベースラインの Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 10.21 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群で 10.23 g/dL であった。JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群ともに，治験薬投与開始後，Hb 濃度は Week 24 まで 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。Week 24 の Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 10.96 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群で 10.74 g/dL であった。

FAS の被験者全体では，JTZ-951 投与群の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は，ベ

ースラインで 56.2%（59 名）であったが，治験薬投与後に増加し，Week 24 で 89.8%（88 名）であった。ダルベポエチン アルファ投与群の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は，ベースラインで 57.9%（62 名）であったが，治験薬投与後に増加し，Week 24 で 83.5%（81 名）であった。

表 2.7.6.13-19　被験者全体の Hb 濃度の記述統計量（MBA4-4，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 105)	例数	105	105	105	104	104
	平均値	10.18	10.21	10.21	10.20	10.21
	標準偏差	0.70	0.84	0.88	0.81	0.90
	[95% CI]	[10.05, 10.32]	[10.05, 10.37]	[10.04, 10.38]	[10.04, 10.36]	[10.04, 10.39]
DA 投与群 (N = 107)	例数	107	107	107	107	107
	平均値	10.27	10.23	10.23	10.49	10.64
	標準偏差	0.76	0.91	0.94	0.83	0.77
	[95% CI]	[10.13, 10.42]	[10.05, 10.40]	[10.05, 10.41]	[10.33, 10.65]	[10.49, 10.78]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 105)	例数	104	102	101	99	98
	平均値	10.51	10.77	10.93	11.01	10.87
	標準偏差	0.87	0.73	0.76	0.67	0.69
	[95% CI]	[10.34, 10.68]	[10.63, 10.92]	[10.78, 11.08]	[10.88, 11.15]	[10.73, 11.01]
DA 投与群 (N = 107)	例数	107	105	100	99	99
	平均値	10.84	10.96	11.00	10.87	10.97
	標準偏差	0.84	0.99	0.70	0.69	0.66
	[95% CI]	[10.68, 11.00]	[10.76, 11.15]	[10.86, 11.14]	[10.74, 11.01]	[10.84, 11.10]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）		
		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 105)	例数	98	105	98
	平均値	10.96	10.89	10.62
	標準偏差	0.63	0.71	0.71
	[95% CI]	[10.83, 11.09]	[10.75, 11.02]	[10.48, 10.76]
DA 投与群 (N = 107)	例数	97	107	97
	平均値	10.74	10.65	10.51
	標準偏差	0.70	0.83	0.66
	[95% CI]	[10.59, 10.88]	[10.49, 10.81]	[10.38, 10.65]

投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-23

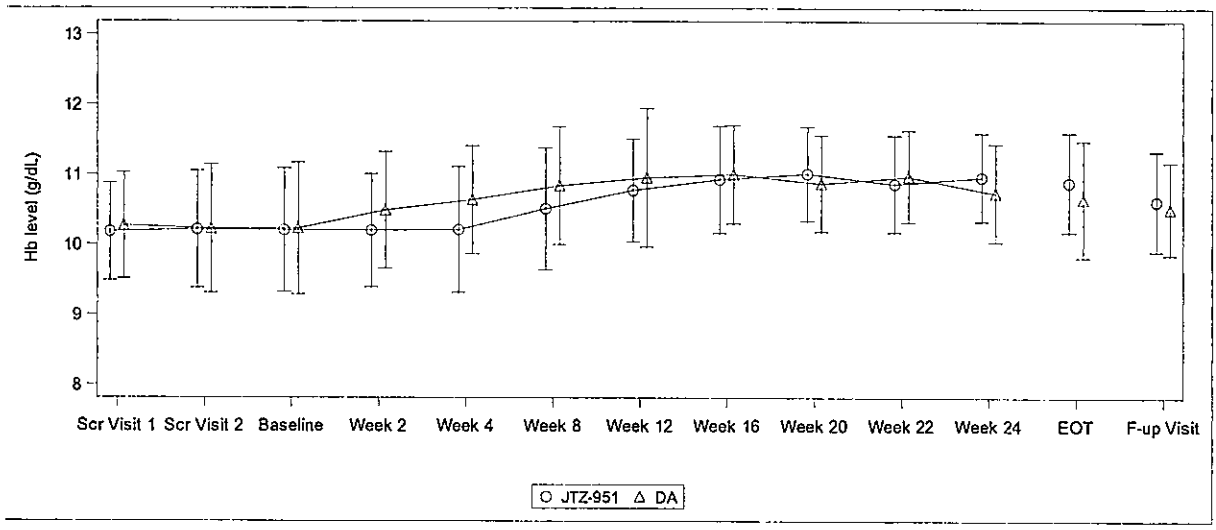


図 2.7.6.13-4　　被験者全体の Hb 濃度の推移図（MBA4-4, FAS）

平均値±標準偏差
DA：ダルベポエチン アルファ
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.13-19 参照
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-5

表 2.7.6.13-20　被験者全体の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-4，FAS）

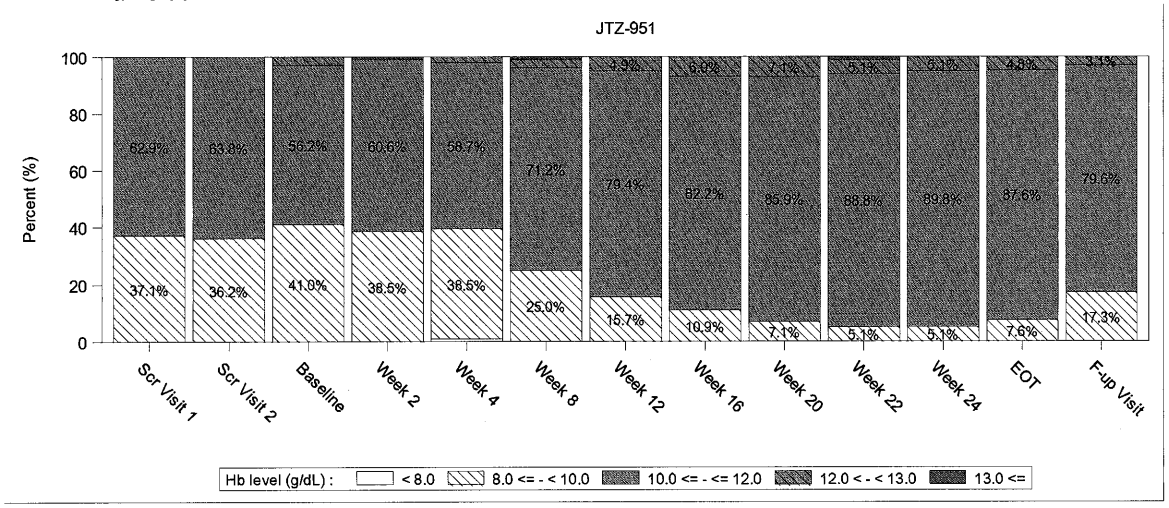
Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 105)	例数	105	105	105	104	104
	＜8.0	0	0	0	0	1 (1.0)
	8.0≦～＜10.0	39 (37.1)	38 (36.2)	43 (41.0)	40 (38.5)	40 (38.5)
	10.0≦～≦12.0	66 (62.9)	67 (63.8)	59 (56.2)	63 (60.6)	61 (58.7)
	12.0＜～＜13.0	0	0	3 (2.9)	0	2 (1.9)
	13.0≦	0	0	0	1 (1.0)	0
DA 投与群 (N = 107)	例数	107	107	107	107	107
	＜8.0	0	0	2 (1.9)	0	0
	8.0≦～＜10.0	33 (30.8)	48 (44.9)	42 (39.3)	26 (24.3)	20 (18.7)
	10.0≦～≦12.0	74 (69.2)	59 (55.1)	62 (57.9)	78 (72.9)	86 (80.4)
	12.0＜～＜13.0	0	0	1 (0.9)	3 (2.8)	1 (0.9)
	13.0≦	0	0	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 105)	例数	104	102	101	99	98
	＜8.0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	26 (25.0)	16 (15.7)	11 (10.9)	7 (7.1)	5 (5.1)
	10.0≦～≦12.0	74 (71.2)	81 (79.4)	83 (82.2)	85 (85.9)	87 (88.8)
	12.0＜～＜13.0	3 (2.9)	5 (4.9)	7 (6.9)	7 (7.1)	5 (5.1)
	13.0≦	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.0)
DA 投与群 (N = 107)	例数	107	105	100	99	99
	＜8.0	0	1 (1.0)	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	14 (13.1)	17 (16.2)	8 (8.0)	10 (10.1)	6 (6.1)
	10.0≦～≦12.0	84 (78.5)	74 (70.5)	86 (86.0)	86 (86.9)	89 (89.9)
	12.0＜～＜13.0	8 (7.5)	12 (11.4)	5 (5.0)	3 (3.0)	4 (4.0)
	13.0≦	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 105)	例数	98	105	98
	＜8.0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	5 (5.1)	8 (7.6)	17 (17.3)
	10.0≦～≦12.0	88 (89.8)	92 (87.6)	78 (79.6)
	12.0＜～＜13.0	5 (5.1)	5 (4.8)	3 (3.1)
	13.0≦	0	0	0
DA 投与群 (N = 107)	例数	97	107	97
	＜8.0	0	1 (0.9)	0
	8.0≦～＜10.0	13 (13.4)	17 (15.9)	17 (17.5)
	10.0≦～≦12.0	81 (83.5)	85 (79.4)	79 (81.4)
	12.0＜～＜13.0	3 (3.1)	4 (3.7)	1 (1.0)
	13.0≦	0	0	0

例数（%）
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-24

JTZ-951 投与群



ダルベポエチン アルファ投与群

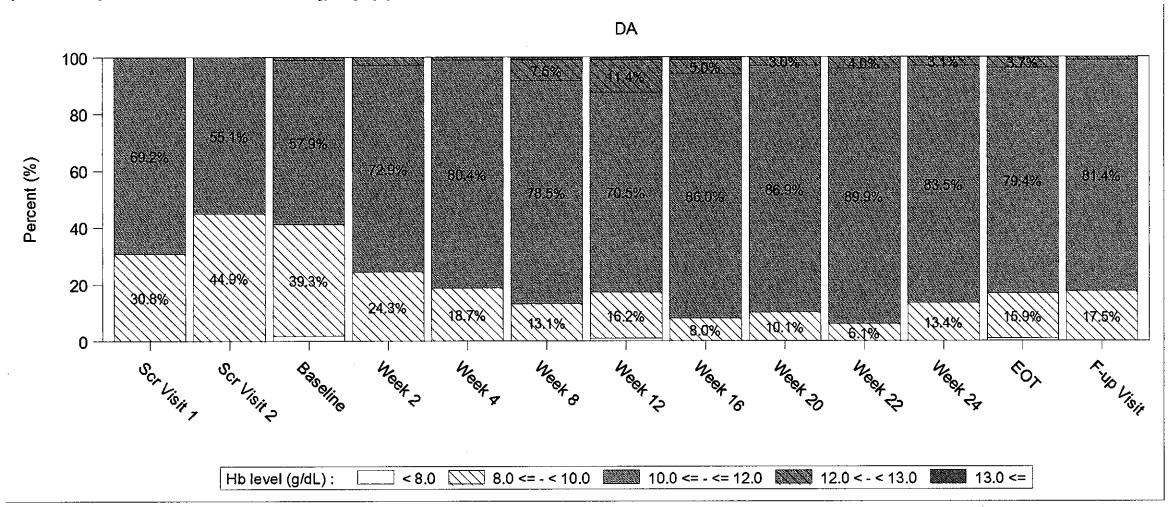


図 2.7.6.13-5　　被験者全体の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-4，FAS）

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.13-20 参照
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-6

(2) ESA 未治療患者

FAS の ESA 未治療患者の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.13-21，その推移図を図 2.7.6.13-6，各観察日の Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.13-22，その分布図を図 2.7.6.13-7 に示した。

FAS の ESA 未治療患者のベースラインの Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 9.62 g/dL，ダルベポ

エチン アルファ投与群で 9.62 g/dL であった。JTZ-951 投与群では Week 8 以降 Week 24 まで，ダルベポエチン アルファ投与群では Week 2 以降 Week 24 まで，Hb 濃度は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。Week 4 の Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 9.94 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群で 10.54 g/dL であった。Week 24 の Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 10.96 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群で 10.58 g/dL であった。

FAS の ESA 未治療患者では，JTZ-951 投与群の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は，ベースラインで 29.2%（14 名）であったが，治験薬投与後に増加し，Week 24 で 93.3%（42 名）であった。ダルベポエチン アルファ投与群の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は，ベースラインで 30.8%（16 名）であったが，治験薬投与後に増加し，Week 24 で 83.0%（39 名）であった。

表 2.7.6.13-21　ESA 未治療患者の Hb 濃度の記述統計量（MBA4-4，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 48)	例数	48	48	48	48	47
	平均値	9.70	9.54	9.62	9.83	9.94
	標準偏差	0.49	0.55	0.68	0.68	0.76
	[95% CI]	[9.56, 9.85]	[9.39, 9.70]	[9.43, 9.82]	[9.63, 10.03]	[9.72, 10.17]
DA 投与群 (N = 52)	例数	52	52	52	52	52
	平均値	9.76	9.52	9.62	10.00	10.54
	標準偏差	0.56	0.56	0.74	0.62	0.84
	[95% CI]	[9.60, 9.92]	[9.37, 9.68]	[9.41, 9.83]	[9.82, 10.17]	[10.31, 10.78]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 48)	例数	48	47	47	46	45
	平均値	10.55	10.87	11.01	11.10	10.89
	標準偏差	0.72	0.62	0.72	0.60	0.60
	[95% CI]	[10.34, 10.76]	[10.69, 11.05]	[10.80, 11.22]	[10.92, 11.28]	[10.71, 11.07]
DA 投与群 (N = 52)	例数	52	51	48	47	47
	平均値	11.03	11.28	11.15	10.93	10.82
	標準偏差	0.79	0.98	0.69	0.76	0.62
	[95% CI]	[10.81, 11.25]	[11.01, 11.56]	[10.95, 11.35]	[10.71, 11.15]	[10.64, 11.00]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）		
		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 48)	例数	45	48	45
	平均値	10.96	10.84	10.69
	標準偏差	0.60	0.76	0.69
	[95% CI]	[10.78, 11.14]	[10.62, 11.06]	[10.48, 10.90]
DA 投与群 (N = 52)	例数	47	52	47
	平均値	10.58	10.51	10.40
	標準偏差	0.62	0.82	0.51
	[95% CI]	[10.40, 10.76]	[10.28, 10.74]	[10.25, 10.55]

投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-25

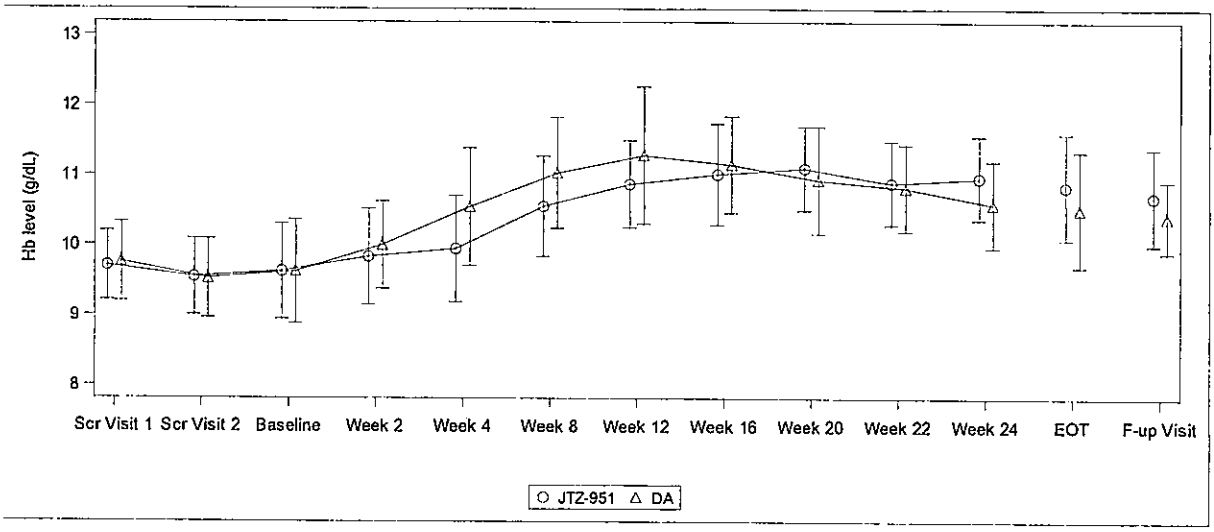


図 2.7.6.13-6　　ESA 未治療患者の Hb 濃度の推移図（MBA4-4，FAS）

平均値±標準偏差
DA：ダルベポエチン アルファ
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.13-21 参照
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-7

表 2.7.6.13-22　ESA 未治療患者の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-4，FAS）

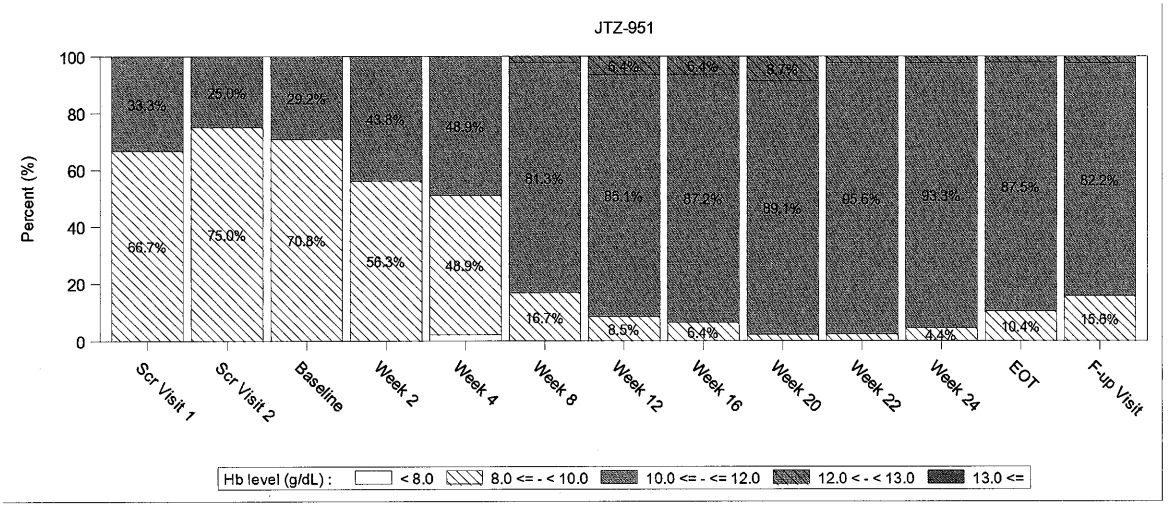
Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N＝48)	例数	48	48	48	48	47
	＜8.0	0	0	0	0	1 (2.1)
	8.0≦～＜10.0	32 (66.7)	36 (75.0)	34 (70.8)	27 (56.3)	23 (48.9)
	10.0≦～≦12.0	16 (33.3)	12 (25.0)	14 (29.2)	21 (43.8)	23 (48.9)
	12.0＜～＜13.0	0	0	0	0	0
	13.0≦	0	0	0	0	0
DA 投与群 (N＝52)	例数	52	52	52	52	52
	＜8.0	0	0	2 (3.8)	0	0
	8.0≦～＜10.0	28 (53.8)	42 (80.8)	34 (65.4)	22 (42.3)	12 (23.1)
	10.0≦～≦12.0	24 (46.2)	10 (19.2)	16 (30.8)	30 (57.7)	39 (75.0)
	12.0＜～＜13.0	0	0	0	0	1 (1.9)
	13.0≦	0	0	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N＝48)	例数	48	47	47	46	45
	＜8.0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	8 (16.7)	4 (8.5)	3 (6.4)	1 (2.2)	1 (2.2)
	10.0≦～≦12.0	39 (81.3)	40 (85.1)	41 (87.2)	41 (89.1)	43 (95.6)
	12.0＜～＜13.0	1 (2.1)	3 (6.4)	3 (6.4)	4 (8.7)	1 (2.2)
	13.0≦	0	0	0	0	0
DA 投与群 (N＝52)	例数	52	51	48	47	47
	＜8.0	0	1 (2.0)	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	3 (5.8)	2 (3.9)	3 (6.3)	4 (8.5)	2 (4.3)
	10.0≦～≦12.0	43 (82.7)	38 (74.5)	42 (87.5)	40 (85.1)	44 (93.6)
	12.0＜～＜13.0	5 (9.6)	9 (17.6)	2 (4.2)	3 (6.4)	1 (2.1)
	13.0≦	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N＝48)	例数	45	48	45
	＜8.0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	2 (4.4)	5 (10.4)	7 (15.6)
	10.0≦～≦12.0	42 (93.3)	42 (87.5)	37 (82.2)
	12.0＜～＜13.0	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (2.2)
	13.0≦	0	0	0
DA 投与群 (N＝52)	例数	47	52	47
	＜8.0	0	1 (1.9)	0
	8.0≦～＜10.0	8 (17.0)	10 (19.2)	8 (17.0)
	10.0≦～≦12.0	39 (83.0)	40 (76.9)	39 (83.0)
	12.0＜～＜13.0	0	1 (1.9)	0
	13.0≦	0	0	0

例数（%）
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-26

JTZ-951 投与群



ダルベポエチン アルファ投与群

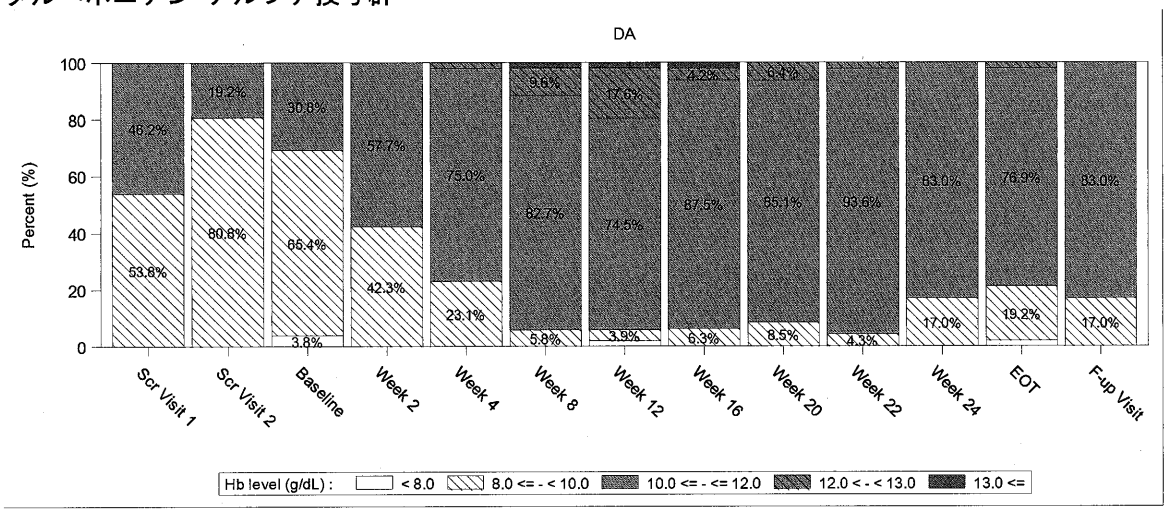


図 2.7.6.13-7　　ESA 未治療患者の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-4，FAS）

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.13-22 参照
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-8

(3) ESA 治療患者

FAS の ESA 治療患者の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.13-23，その推移図を図 2.7.6.13-8，各観察日の Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.13-24，その分布図を図 2.7.6.13-9 に示した。

FAS の ESA 治療患者のベースラインの Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 10.70 g/dL，ダルベポエ

チン アルファ投与群で 10.80 g/dL であった。JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群ともに，治験薬投与開始後，Hb 濃度は Week 24 まで 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。Week 4 の Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 10.43 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群で 10.73 g/dL であった。Week 24 の Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 10.96 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群で 10.88 g/dL であった。

FAS の ESA 治療患者では，Week 24 の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は，JTZ-951 投与群で 86.8%（46 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 84.0%（42 名）であった。

表 2.7.6.13-23　ESA 治療患者の Hb 濃度の記述統計量（MBA4-4，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	57	57	57	56	57
	平均値	10.58	10.78	10.70	10.51	10.43
	標準偏差	0.58	0.58	0.72	0.77	0.95
	[95% CI]	[10.43, 10.74]	[10.62, 10.93]	[10.51, 10.89]	[10.31, 10.72]	[10.18, 10.68]
DA 投与群 (N = 55)	例数	55	55	55	55	55
	平均値	10.75	10.89	10.80	10.95	10.73
	標準偏差	0.58	0.65	0.73	0.73	0.69
	[95% CI]	[10.60, 10.91]	[10.71, 11.06]	[10.60, 11.00]	[10.75, 11.15]	[10.54, 10.91]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	56	55	54	53	53
	平均値	10.47	10.69	10.86	10.94	10.85
	標準偏差	0.99	0.81	0.80	0.73	0.76
	[95% CI]	[10.21, 10.74]	[10.47, 10.91]	[10.64, 11.07]	[10.74, 11.14]	[10.64, 11.06]
DA 投与群 (N = 55)	例数	55	54	52	52	52
	平均値	10.66	10.65	10.87	10.82	11.11
	標準偏差	0.85	0.90	0.68	0.61	0.66
	[95% CI]	[10.43, 10.89]	[10.40, 10.89]	[10.67, 11.06]	[10.65, 10.99]	[10.93, 11.30]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）		
		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	53	57	53
	平均値	10.96	10.93	10.56
	標準偏差	0.66	0.67	0.74
	[95% CI]	[10.78, 11.14]	[10.75, 11.11]	[10.36, 10.76]
DA 投与群 (N = 55)	例数	50	55	50
	平均値	10.88	10.78	10.61
	標準偏差	0.75	0.82	0.76
	[95% CI]	[10.67, 11.09]	[10.55, 11.00]	[10.40, 10.83]

投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-27

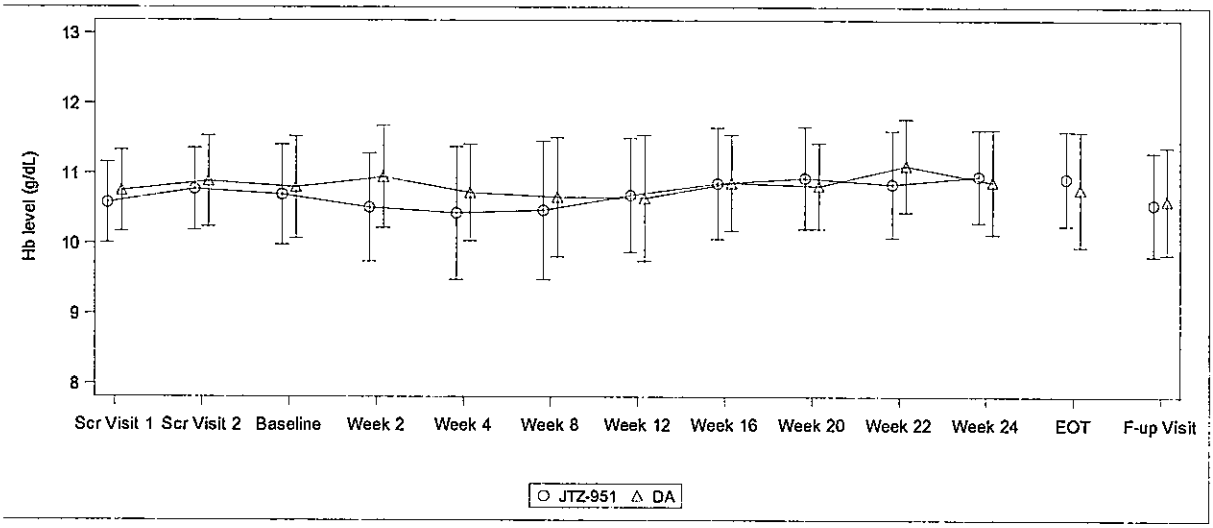


図 2.7.6.13-8　　ESA 治療患者の Hb 濃度の推移図（MBA4-4，FAS）

平均値±標準偏差
DA：ダルベポエチン アルファ
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.13-23 参照
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-9

表 2.7.6.13-24　ESA 治療患者の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-4, FAS）

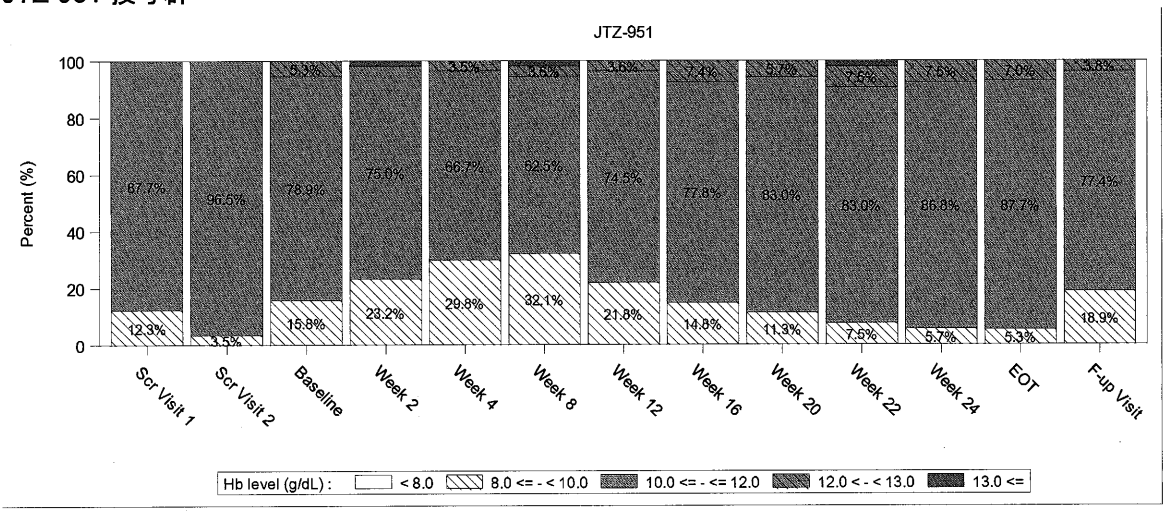
Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	57	57	57	56	57
	＜8.0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	7 (12.3)	2 (3.5)	9 (15.8)	13 (23.2)	17 (29.8)
	10.0≦～≦12.0	50 (87.7)	55 (96.5)	45 (78.9)	42 (75.0)	38 (66.7)
	12.0＜～＜13.0	0	0	3 (5.3)	0	2 (3.5)
	13.0≦	0	0	0	1 (1.8)	0
DA 投与群 (N = 55)	例数	55	55	55	55	55
	＜8.0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	5 (9.1)	6 (10.9)	8 (14.5)	4 (7.3)	8 (14.5)
	10.0≦～≦12.0	50 (90.9)	49 (89.1)	46 (83.6)	48 (87.3)	47 (85.5)
	12.0＜～＜13.0	0	0	1 (1.8)	3 (5.5)	0
	13.0≦	0	0	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	56	55	54	53	53
	＜8.0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	18 (32.1)	12 (21.8)	8 (14.8)	6 (11.3)	4 (7.5)
	10.0≦～≦12.0	35 (62.5)	41 (74.5)	42 (77.8)	44 (83.0)	44 (83.0)
	12.0＜～＜13.0	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (7.4)	3 (5.7)	4 (7.5)
	13.0≦	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.9)
DA 投与群 (N = 55)	例数	55	54	52	52	52
	＜8.0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	11 (20.0)	15 (27.8)	5 (9.6)	6 (11.5)	4 (7.7)
	10.0≦～≦12.0	41 (74.5)	36 (66.7)	44 (84.6)	46 (88.5)	45 (86.5)
	12.0＜～＜13.0	3 (5.5)	3 (5.6)	3 (5.8)	0	3 (5.8)
	13.0≦	0	0	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	53	57	53
	＜8.0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	3 (5.7)	3 (5.3)	10 (18.9)
	10.0≦～≦12.0	46 (86.8)	50 (87.7)	41 (77.4)
	12.0＜～＜13.0	4 (7.5)	4 (7.0)	2 (3.8)
	13.0≦	0	0	0
DA 投与群 (N = 55)	例数	50	55	50
	＜8.0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	5 (10.0)	7 (12.7)	9 (18.0)
	10.0≦～≦12.0	42 (84.0)	45 (81.8)	40 (80.0)
	12.0＜～＜13.0	3 (6.0)	3 (5.5)	1 (2.0)
	13.0≦	0	0	0

例数（%）
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
DA：ダルベポエチン アルファ投与群
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-28

JTZ-951 投与群



ダルベポエチン アルファ投与群

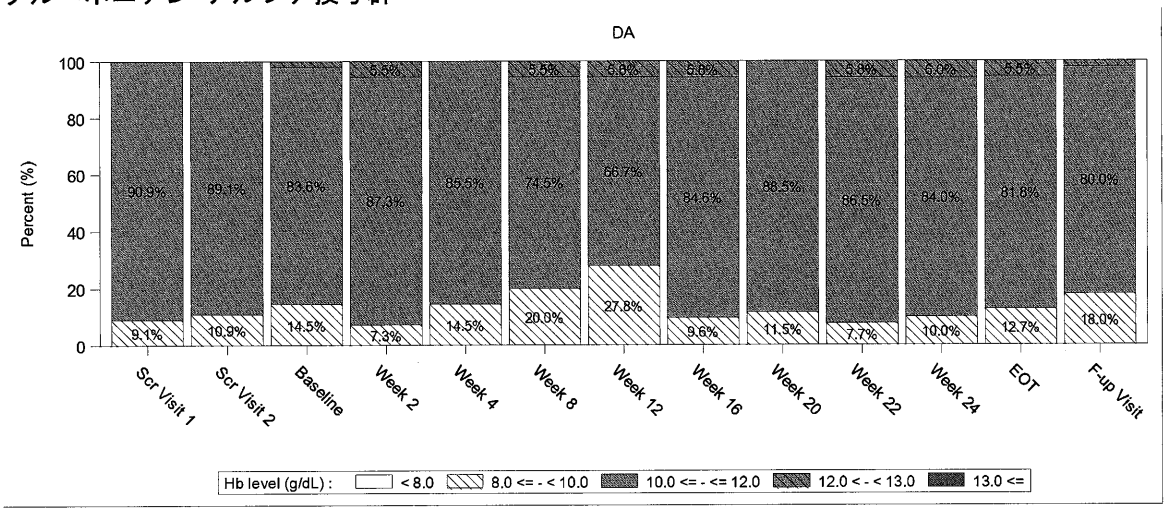


図 2.7.6.13-9　　ESA 治療患者の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-4，FAS）

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.13-24 参照
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-10

2.7.6.13.4.4.8 各 Visit の Hb 濃度の変化量

(1) ESA 未治療患者

FAS の ESA 未治療患者の各観察日の Hb 濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.13-25 に示した。

FAS の ESA 未治療患者では，JTZ-951 投与群の Hb 濃度の変化量は，Week 4 で 0.32 g/dL，Week 24 で 1.33 g/dL であった。ダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度の変化量は，Week 4

で 0.92 g/dL，Week 24 で 0.93 g/dL であった。

表 2.7.6.13-25　ESA 未治療患者の Hb 濃度の変化量の記述統計量（MBA4-4，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 48)	例数	48	48	48	48	47
	平均値	0.08	−0.08	--	0.21	0.32
	標準偏差	0.56	0.50	--	0.43	0.65
	[95% CI]	[−0.08, 0.24]	[−0.22, 0.06]	[--, --]	[0.08, 0.33]	[0.13, 0.51]
DA 投与群 (N = 52)	例数	52	52	52	52	52
	平均値	0.14	−0.10	--	0.38	0.92
	標準偏差	0.50	0.52	--	0.46	0.64
	[95% CI]	[0.00, 0.28]	[−0.24, 0.05]	[--, --]	[0.25, 0.51]	[0.74, 1.10]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 48)	例数	48	47	47	46	45
	平均値	0.93	1.23	1.37	1.45	1.26
	標準偏差	0.66	0.71	0.90	0.94	0.96
	[95% CI]	[0.74, 1.12]	[1.03, 1.44]	[1.11, 1.64]	[1.17, 1.73]	[0.97, 1.55]
DA 投与群 (N = 52)	例数	52	51	48	47	47
	平均値	1.41	1.66	1.50	1.27	1.13
	標準偏差	0.82	1.02	0.91	1.02	0.94
	[95% CI]	[1.18, 1.63]	[1.38, 1.95]	[1.23, 1.76]	[0.97, 1.57]	[0.86, 1.41]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）		
		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 48)	例数	45	48	45
	平均値	1.33	1.21	1.06
	標準偏差	0.96	1.05	1.02
	[95% CI]	[1.04, 1.62]	[0.91, 1.52]	[0.75, 1.37]
DA 投与群 (N = 52)	例数	47	52	47
	平均値	0.93	0.89	0.76
	標準偏差	0.86	1.11	0.75
	[95% CI]	[0.68, 1.19]	[0.58, 1.20]	[0.53, 0.98]

投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-29

(2) ESA 治療患者

FAS の ESA 治療患者の各観察日の Hb 濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.13-26 に示した。

FAS の ESA 治療患者では，JTZ-951 投与群の Hb 濃度の変化量は，Week 4 で−0.26 g/dL，Week 24 で 0.28 g/dL であった。ダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度の変化量は，Week 4 で −0.08 g/dL，Week 24 で 0.05 g/dL であった。

表 2.7.6.13-26　ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量の記述統計量（MBA4-4，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	57	57	57	56	57
	平均値	−0.11	0.08	--	−0.19	−0.26
	標準偏差	0.47	0.51	--	0.50	0.69
	[95% CI]	[−0.24, 0.01]	[−0.06, 0.21]	[--, --]	[−0.33, −0.06]	[−0.45, −0.08]
DA 投与群 (N = 55)	例数	55	55	55	55	55
	平均値	−0.05	0.09	--	0.15	−0.08
	標準偏差	0.60	0.45	--	0.38	0.44
	[95% CI]	[−0.21, 0.11]	[−0.03, 0.21]	[--, --]	[0.05, 0.25]	[−0.20, 0.04]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	56	55	54	53	53
	平均値	−0.22	0.01	0.18	0.27	0.21
	標準偏差	0.98	0.93	0.95	0.98	0.98
	[95% CI]	[−0.48, 0.04]	[−0.24, 0.27]	[−0.07, 0.44]	[0.00, 0.54]	[−0.06, 0.48]
DA 投与群 (N = 55)	例数	55	54	52	52	52
	平均値	−0.14	−0.17	0.03	−0.01	0.28
	標準偏差	0.71	0.84	0.84	0.79	0.91
	[95% CI]	[−0.33, 0.05]	[−0.40, 0.06]	[−0.20, 0.27]	[−0.23, 0.21]	[0.02, 0.53]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）		
		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 57)	例数	53	57	53
	平均値	0.28	0.23	−0.08
	標準偏差	0.88	0.90	0.87
	[95% CI]	[0.03, 0.52]	[−0.01, 0.47]	[−0.32, 0.16]
DA 投与群 (N = 55)	例数	50	55	50
	平均値	0.05	−0.03	−0.22
	標準偏差	0.93	0.95	0.81
	[95% CI]	[−0.22, 0.31]	[−0.28, 0.23]	[−0.45, 0.01]

投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-30

2.7.6.13.4.4.9 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

JTZ-951 投与群では，ESA 未治療患者及び治療患者のいずれにおいても初回用量の 2 mg/日を Week 0～Week 4（初期投与期）に投与し，Week 4 以降（維持投与期）は維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。

ダルベポエチン アルファ投与群では，ESA 未治療患者の場合，初回用量は 30 μg/2 週とした。ESA 治療患者の場合，初回用量は本登録前直近に投与していた ESA が rHuEPO の場合は 30 μg/2 週又は 60 μg/2 週，エポエチン ベータ ペゴルの場合は [redacted] μg/[redacted] 週から [redacted] μg/[redacted] 週までの範囲内，ダルベポエチン アルファの場合は本登録前直近と同じ用法用量とした。ESA 未治療患者及び治療

患者のいずれにおいても，Week 4 以降（維持投与期）は維持用量として 15 μg から 180 μg までの範囲内で用量を調節し，2 週又は 4 週に 1 回の頻度で投与した。なお，同一投与量で Hb 濃度が維持されている場合には 2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与への変更を可能とした。また，4 週に 1 回投与から 2 週に 1 回投与への変更は，180 μg を 4 週に 1 回投与で Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満となった場合のみに限定した。

FAS の被験者全体の JTZ-951 投与群の各 Visit 間及び投与期間を通しての 1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計を表 2.7.6.13-27，その分布図を図 2.7.6.13-10，ダルベポエチン アルファ投与群の各 Visit 間及び投与期間を通しての週あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計を表 2.7.6.13-28，その分布図を図 2.7.6.13-11 に示した。

FAS の被験者全体の JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群のいずれの被験者においても，治験実施計画書の規定に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。

FAS の被験者全体では，JTZ-951 投与群の Week 20～Week 24 の平均処方量は 2.96 mg/日であった。Week 20～Week 24 で処方量が 1.0 mg/日未満の被験者の割合は 3.0%（3 名），1.0 mg/日以上 2.0 mg/日未満の被験者の割合は 21.0%（21 名），2.0 mg/日以上 4.0 mg/日未満の被験者の割合は 37.0%（37 名），4.0 mg/日以上 6.0 mg/日未満の被験者の割合は 23.0%（23 名），6.0 mg/日以上 8.0 mg/日未満の被験者の割合は 11.0%（11 名），8.0 mg/日の被験者の割合は 5.0%（5 名）であった。また，投与期間を通しての平均処方量は 2.68 mg/日であった。投与期間を通しての処方量が 1.0 mg/日未満の被験者の割合は 2.9%（3 名），1.0 mg/日以上 2.0 mg/日未満の被験者の割合は 23.8%（25 名），2.0 mg/日以上 4.0 mg/日未満の被験者の割合は 57.1%（60 名），4.0 mg/日以上 6.0 mg/日未満の被験者の割合は 14.3%（15 名），6.0 mg/日以上 8.0 mg/日未満の被験者の割合は 1.9%（2 名）であり，8.0 mg/日の被験者は認められなかった。

FAS の被験者全体では，ダルベポエチン アルファ投与群の Week 0～Week 4 の平均処方量は 15.701 μg/週，Week 20～Week 24 の平均処方量は 16.938 μg/週であった。また，投与期間を通しての平均処方量は 16.230 μg/週であった。

表 2.7.6.13-27　被験者全体の JTZ-951 投与群の 1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計（MBA4-4，FAS）

処方量（mg/日）		Week 0～Week 4	Week 4～Week 8
JTZ-951 投与群 (N = 105)	例数	105	105
	平均値	1.99	2.56
	標準偏差	0.10	1.13
	＜1.0	1 (1.0)	3 (2.9)
	1.0≦～＜2.0	1 (1.0)	8 (7.6)
	2.0≦～＜4.0	103 (98.1)	59 (56.2)
	4.0≦～＜6.0	0	35 (33.3)
	6.0≦～＜8.0	0	0
	8.0≦	0	0

処方量（mg/日）		Week 8～Week 12	Week 12～Week 16	Week 16～Week 20	Week 20～Week 24	Week 0～EOT
JTZ-951 投与群 (N = 105)	例数	104	102	101	100	105
	平均値	2.80	2.95	2.92	2.96	2.68
	標準偏差	1.54	1.80	1.98	1.98	1.25
	＜1.0	3 (2.9)	2 (2.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	3 (2.9)
	1.0≦～＜2.0	14 (13.5)	18 (17.6)	21 (20.8)	21 (21.0)	25 (23.8)
	2.0≦～＜4.0	45 (43.3)	40 (39.2)	38 (37.6)	37 (37.0)	60 (57.1)
	4.0≦～＜6.0	34 (32.7)	28 (27.5)	24 (23.8)	23 (23.0)	15 (14.3)
	6.0≦～＜8.0	7 (6.7)	11 (10.8)	10 (9.9)	11 (11.0)	2 (1.9)
	8.0≦	1 (1.0)	3 (2.9)	5 (5.0)	5 (5.0)	0

例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-31

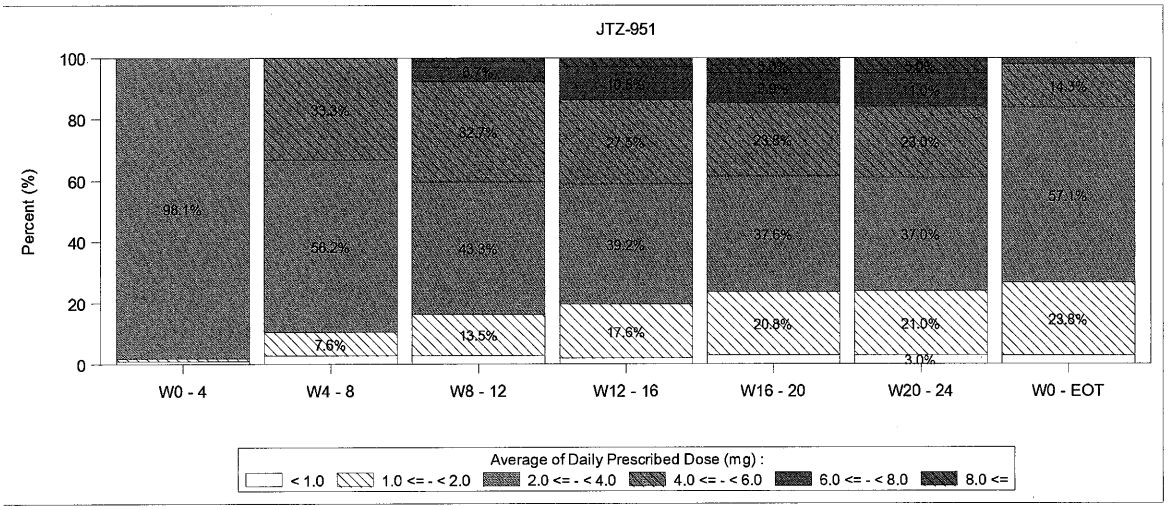


図 2.7.6.13-10　被験者全体の JTZ-951 投与群の 1 日あたりの処方量のカテゴリー集計（MBA4-4, FAS）

W0 - 4：Week 0～Week 4
W4 - 8：Week 4～Week 8
W8 - 12：Week 8～Week 12
W12 - 16：Week 12～Week 16
W16 - 20：Week 16～Week 20
W20 - 24：Week 20～Week 24
W0 - EOT：Week 0～投与終了時評価
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
例数は表 2.7.6.13-27 参照
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-13

表 2.7.6.13-28　被験者全体のダルベポエチン アルファ投与群の週あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計（MBA4-4, FAS）

処方量（μg/週）		Week 0～ Week 4	Week 4～ Week 8
DA 投与群 (N = 107)	例数	107	107
	平均値	15.701	16.297
	標準偏差	8.048	9.666
	＜3.75	0	0
	3.75≦～＜15	21 (19.6)	30 (28.0)
	15≦～＜30	74 (69.2)	61 (57.0)
	30≦～＜45	8 (7.5)	10 (9.3)
	45≦	4 (3.7)	6 (5.6)

処方量（μg/週）		Week 8～ Week 12	Week 12～ Week 16	Week 16～ Week 20	Week 20～ Week 24	Week 0～ EOT
DA 投与群 (N = 107)	例数	107	105	100	100	107
	平均値	15.806	16.536	16.538	16.938	16.230
	標準偏差	11.970	14.343	14.283	14.584	10.741
	＜3.75	2 (1.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0
	3.75≦～＜15	41 (38.3)	42 (40.0)	41 (41.0)	42 (42.0)	57 (53.3)
	15≦～＜30	48 (44.9)	40 (38.1)	37 (37.0)	37 (37.0)	38 (35.5)
	30≦～＜45	11 (10.3)	13 (12.4)	11 (11.0)	11 (11.0)	9 (8.4)
	45≦	5 (4.7)	7 (6.7)	9 (9.0)	9 (9.0)	3 (2.8)

例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-32

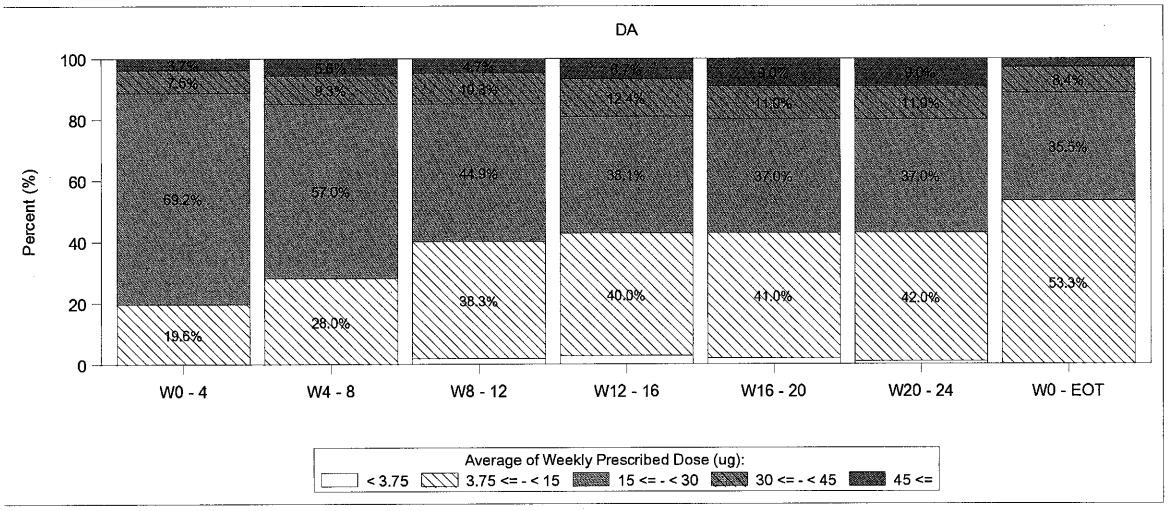


図 2.7.6.13-11　被験者全体のダルベポエチン アルファ投与群の週あたりの処方量のカテゴリー集計（MBA4-4，FAS）

W0 - 4：Week 0～Week 4
W4 - 8：Week 4～Week 8
W8 - 12：Week 8～Week 12
W12 - 16：Week 12～Week 16
W16 - 20：Week 16～Week 20
W20 - 24：Week 20～Week 24
W0 - EOT：Week 0～投与終了時評価
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
例数は表 2.7.6.13-28 参照
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-14

2.7.6.13.4.4.10 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

FAS の被験者全体の投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計を表 2.7.6.13-29 に示した。

FAS の被験者全体の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は，JTZ-951 投与群では 1.6 回，ダルベポエチン アルファ投与群では 1.4 回であった。

FAS の被験者全体では，JTZ-951 投与群の投与期間を通しての用量調節回数が 2 回以下の被験者の割合は 8 割超であった。投与期間を通して治験薬の用量を調節しなかった被験者の割合は 18.1%（19 名）であった。治験薬の用量調節が 1 回の被験者の割合は 34.3%（36 名），2 回の被験者の割合は 29.5%（31 名），3 回の被験者の割合は 11.4%（12 名），4 回の被験者の割合は 3.8%（4 名），5 回の被験者の割合は 2.9%（3 名）であり，6 回以上の被験者は認められなかった。

FAS の被験者全体では，ダルベポエチン アルファ投与群の投与期間を通しての用量調節回数が 2 回以下の被験者の割合は 8 割超であった。投与期間を通して治験薬の用量を調節しなかった被験者の割合は 22.4%（24 名）であった。治験薬の用量調節が 1 回の被験者の割合は 36.4%（39 名），2 回の被験者の割合は 24.3%（26 名），3 回の被験者の割合は 15.9%（17 名），4 回の被験者の割合は 0.9%（1 名）であり，5 回以上の被験者は認められなかった。

表 2.7.6.13-29　被験者全体の投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計（MBA4-4，FAS）

用量調節回数（回）	Week 0～EOT	
	JTZ-951 投与群	ダルベポエチン アルファ投与群
例数	105	107
平均値±標準偏差	1.6 ± 1.2	1.4 ± 1.0
0	19 (18.1)	24 (22.4)
1	36 (34.3)	39 (36.4)
2	31 (29.5)	26 (24.3)
3	12 (11.4)	17 (15.9)
4	4 (3.8)	1 (0.9)
5	3 (2.9)	0
6≦	0	0

度数集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-33

2.7.6.13.4.4.11 各 Visit の鉄剤使用状況

FAS の被験者全体の治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計を表 2.7.6.13-30 に示した。

FAS の被験者全体では，JTZ-951 投与群で JTZ-951 と経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者の割合は 1.0%（1 名），経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 39.0%（41 名），鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 1.9%（2 名），経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 58.1%（61 名）であった。また，静注鉄剤を JTZ-951 と併用した被験者の割合は 1.0%（1 名）であった。

FAS の被験者全体では，ダルベポエチン アルファ投与群でダルベポエチン アルファと経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者及び鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者はなく，経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 41.1%（44 名），経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 58.9%（63 名）であった。また，静注鉄剤をダルベポエチン アルファと併用した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.13-30　被験者全体の治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計（MBA4-4，FAS）

項目			JTZ-951 投与群 (N = 105)	DA 投与群 (N = 107)
経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		1 (1.0)	0
	経口鉄剤のみ投与		41 (39.0)	44 (41.1)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		2 (1.9)	0
	無		61 (58.1)	63 (58.9)
静注鉄剤の投与		有*1	1 (1.0)	0
		無	104 (99.0)	107 (100.0)

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：Week 0，中止後観察日及び F-up Visit に投与された被験者を含む。
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-34

2.7.6.13.4.4.12 Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）外を示した患者の割合

FAS の Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）外を一度でも示した被験者の割合を表 2.7.6.13-31 に示した。

FAS の被験者全体の Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲外を一度でも示した被験者の割合は，JTZ-951 投与群で 71.4%（95% CI：61.8%～79.8%），ダルベポエチン アルファ投与群で 70.1%（95% CI：60.5%～78.6%）であった。

表 2.7.6.13-31　Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）外を示した被験者の割合（MBA4-4，FAS）

		ESA 未治療患者	ESA 治療患者	被験者全体
JTZ-951 投与群	全例数	48	57	105
	該当例数	33	42	75
	割合 [95% CI]	68.8% [53.7%, 81.3%]	73.7% [60.3%, 84.5%]	71.4% [61.8%, 79.8%]
ダルベポエチン アルファ 投与群	全例数	52	55	107
	該当例数	35	40	75
	割合 [95% CI]	67.3% [52.9%, 79.7%]	72.7% [59.0%, 83.9%]	70.1% [60.5%, 78.6%]

Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-35，表 11-36，表 11-37

2.7.6.13.4.4.13 Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合

FAS で，Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を一度でも示した被験者の割合を表 2.7.6.13-32 に示した。

FAS の被験者全体では，JTZ-951 投与群の Week 4 以降に Hb 濃度が一度でも 8.0 g/dL 未満を示した被験者の割合は 1.0%（95% CI：0.0%～5.2%），一度でも 13.0 g/dL 以上を示した被験者の割合は 1.9%（95% CI：0.2%～6.7%）であった。ダルベポエチン アルファ投与群の Week 4 以降に

Hb 濃度が一度でも 8.0 g/dL 未満を示した被験者の割合は 0.9%（95% CI：0.0%～5.1%），一度でも 13.0 g/dL 以上を示した被験者の割合は 2.8%（95% CI：0.6%～8.0%）であった。

表 2.7.6.13-32　被験者全体の Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した被験者の割合（MBA4-4，FAS）

		JTZ-951 投与群		ダルベポエチン アルファ投与群	
		8.0 g/dL 未満	13.0 g/dL 以上	8.0 g/dL 未満	13.0 g/dL 以上
被験者全体	全例数	105		107	
	該当例数	1	2	1	3
	割合 [95% CI]	1.0% [0.0%, 5.2%]	1.9% [0.2%, 6.7%]	0.9% [0.0%, 5.1%]	2.8% [0.6%, 8.0%]
ESA 未治療患者	全例数	48		52	
	該当例数	1	0	1	3
	割合 [95% CI]	2.1% [0.1%, 11.1%]	0.0% [0.0%, 7.4%]	1.9% [0.0%, 10.3%]	5.8% [1.2%, 15.9%]
ESA 治療患者	全例数	57		55	
	該当例数	0	2	0	0
	割合 [95% CI]	0.0% [0.0%, 6.3%]	3.5% [0.4%, 12.1%]	0.0% [0.0%, 6.5%]	0.0% [0.0%, 6.5%]

Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-38，表 11-39，表 11-40

2.7.6.13.4.4.14 Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

FAS の被験者全体で，Week 24 までのいずれかの 4 週間に Hb 濃度の増加量が 2.0 g/dL を超えた被験者の割合を表 2.7.6.13-33 に示した。

FAS の被験者全体で，Week 24 までのいずれかの 4 週間に Hb 濃度の増加量が 2.0 g/dL を超えた被験者の割合は，JTZ-951 投与群では Week 16～Week 20 に 1.0%（1 名）であった。ダルベポエチン アルファ投与群では Week 0～Week 4 に 1.9%（2 名），Week 4～Week 8 に 1.9%（2 名）であった。

表 2.7.6.13-33　被験者全体の Week 24 までのいずれかの 4 週間に Hb 濃度の増加量が 2.0 g/dL を超えた被験者の割合（MBA4-4，FAS）

		Week 0～ Week 4	Week 4～ Week 8	Week 8～ Week 12	Week 12～ Week 16	Week 16～ Week 20	Week 20～ Week 24
JTZ-951 投与群 (N = 105)	評価例数	105	104	102	101	99	99
	例数	0	0	0	0	1	0
	割合 [95% CI]	0.0% [0.0%, 3.5%]	0.0% [0.0%, 3.5%]	0.0% [0.0%, 3.6%]	0.0% [0.0%, 3.6%]	1.0% [0.0%, 5.5%]	0.0% [0.0%, 3.7%]

		Week 0～ Week 4	Week 4～ Week 8	Week 8～ Week 12	Week 12～ Week 16	Week 16～ Week 20	Week 20～ Week 24
DA 投与群 (N = 107)	評価例数	107	107	105	100	99	100
	例数	2	2	0	0	0	0
	割合 [95% CI]	1.9% [0.2%, 6.6%]	1.9% [0.2%, 6.6%]	0.0% [0.0%, 3.5%]	0.0% [0.0%, 3.6%]	0.0% [0.0%, 3.7%]	0.0% [0.0%, 3.6%]

DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-41

2.7.6.13.4.5 その他の有効性評価項目

2.7.6.13.4.5.1 赤血球関連パラメータ

被験者全体では，治験薬投与開始後，JTZ-951 投与群の Ret 数は Week 2 で上昇し，その後，ベースラインより高い値を推移した。Ht 値は，Week 4 までベースラインと同程度の値を推移した後に，上昇傾向を示し，Week 16 以降は同程度の値を推移した。RBC 数は，Week 4 までベースラインと同程度の値を推移した後に，上昇傾向を示し，Week 20 以降は同程度の値で推移した。MCV，MCH，MCHC 及び RDW に明らかな変動は認められなかった。ダルベポエチン アルファ投与群の Ret 数は Week 2 で上昇した後，Week 8 以降はベースラインより低い値を推移した。Ht 値は，上昇傾向を示し，Week 12 以降は同程度の値を推移した。RBC 数は，Week 12 まで上昇傾向を示し，Week 12 以降は同程度の値で推移した。MCV，MCH，MCHC 及び RDW に明らかな変動は認められなかった（「CTD5.3.5.1-2 11.4.3.1 項」参照）。

2.7.6.13.4.5.2 鉄関連検査

被験者全体では，治験薬投与開始後，JTZ-951 投与群の血清鉄は Week 12 までベースラインと同程度の値を推移した後に Week 16 で上昇傾向を示し，Week 16 以降は同程度の値で推移した。TIBC は上昇傾向を示し，ベースラインよりも高い値を推移した。TSAT はベースラインより低い値を推移した。フェリチンは低下傾向を示し，ベースラインより低い値を推移した。sTfR に明らかな変動は認められなかった。ヘプシジンは低下傾向を示し，ベースラインより低い値を推移した。ダルベポエチン アルファ投与群の血清鉄は Week 2 で低下傾向を示した後に上昇傾向を示し，Week 16 以降は同程度の値で推移した。TIBC に明らかな変動は認められなかった。TSAT は Week 2 で低下傾向を示し，その後，ベースラインと同程度の値を推移した。フェリチンは Week 2 で低下傾向を示した後に上昇傾向を示し，Week 12 以降はベースラインより高い値を推移した。sTfR は Week 4 までベースラインより高い値を推移し，その後，ベースラインと

同程度の値を推移した。ヘプシジンは Week 2 で低下傾向を示した後に上昇傾向を示し，Week 16 以降はベースラインより高い値を推移した。（「CTD5.3.5.1-2 11.4.3.2 項」参照）。

2.7.6.13.4.5.3 各 Visit の QOL 変化量

FAS の ESA 未治療患者では，JTZ-951 投与群とダルベポエチン アルファ投与群で QOL 下位尺度スコアの変動に大きな違いは認められなかった。QOL 下位尺度のうち，包括的尺度で両群共に QOL スコアの全般的な上昇傾向が認められた。腎疾患特異的尺度では両群共に「腎疾患による負担」において QOL スコアの上昇傾向が認められた。また，JTZ-951 投与群において Week 12 及び Week 24 の「睡眠」の QOL スコアが低下した。

FAS の ESA 治療患者では，JTZ-951 投与群とダルベポエチン アルファ投与群で QOL 下位尺度スコアの変動に大きな違いは認められなかった。QOL 下位尺度のうち，腎疾患特異的尺度では JTZ-951 投与群において Week 24 の「腎疾患による負担」の QOL スコアが低下したが，ダルベポエチン アルファ投与群でも同様の変動であった。

2.7.6.13.4.6 評価期間の Hb 濃度の部分集団解析

解析対象集団を PPS とし，ESA 未治療患者及び ESA 治療患者のそれぞれのデータを用いて，評価期間の平均 Hb 濃度の部分集団解析を実施した。PPS の ESA 未治療患者及び ESA 治療患者の評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.13-34 及び表 2.7.6.13-35 に示した。

PPS の ESA 未治療患者では，JTZ-951 投与群のベースラインの平均 Hb 濃度は 9.63 g/dL（95% CI：9.47～9.78 g/dL），評価期間の平均 Hb 濃度は 10.99 g/dL（95% CI：10.84～11.13 g/dL）であった。ダルベポエチン アルファ投与群のベースラインの平均 Hb 濃度は 9.69 g/dL（95% CI：9.53～9.85 g/dL），評価期間の平均 Hb 濃度は 10.79 g/dL（95% CI：10.62～10.97 g/dL）であった。

PPS の ESA 治療患者では，JTZ-951 投与群のベースラインの平均 Hb 濃度は 10.66 g/dL（95% CI：10.51～10.82 g/dL），評価期間の平均 Hb 濃度は 10.93 g/dL（95% CI：10.75～11.11 g/dL）であった。ダルベポエチン アルファ投与群のベースラインの平均 Hb 濃度は 10.85 g/dL（95% CI：10.68～11.01 g/dL），評価期間の平均 Hb 濃度は 10.94 g/dL（95% CI：10.77～11.11 g/dL）であった。

いずれの部分集団でも，評価期間の平均 Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。

表 2.7.6.13-34　ESA 未治療患者の評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-4，PPS）

投与群		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
JTZ-951 (N = 45)	ベースライン	45	9.63	0.52	8.4	9.67	10.4	[9.47, 9.78]
	評価期間	45	10.99	0.48	9.9	10.93	12.0	[10.84, 11.13]
DA (N = 45)	ベースライン	45	9.69	0.53	8.4	9.77	10.5	[9.53, 9.85]
	評価期間	45	10.79	0.58	8.9	10.83	11.6	[10.62, 10.97]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 20，Week 22 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：14.2.1.57

表 2.7.6.13-35　ESA 治療患者の評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-4，PPS）

投与群		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
JTZ-951 (N = 52)	ベースライン	52	10.66	0.56	9.5	10.62	11.9	[10.51, 10.82]
	評価期間	51	10.93	0.65	9.8	10.80	12.4	[10.75, 11.11]
DA (N = 51)	ベースライン	51	10.85	0.59	9.6	10.87	12.0	[10.68, 11.01]
	評価期間	51	10.94	0.62	9.4	11.13	12.2	[10.77, 11.11]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 20，Week 22 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：14.2.1.58

2.7.6.13.5 安全性の評価

2.7.6.13.5.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

治験薬が投与された JTZ-951 投与群 107 名，ダルベポエチン アルファ投与群 109 名の合計 216 名の被験者は，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施され，安全性解析対象集団として採用された。

安全性解析対象集団の治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.13-36 に示した。

JTZ-951 投与群の曝露期間が 141 日以上 169 日未満の被験者は 56 名（52.3%），169 日以上の被験者は 39 名（36.4%）であった。

ダルベポエチン アルファ投与群の曝露期間が 141 日以上 169 日未満の被験者は 95 名（87.2%），169 日以上の被験者は 1 名（0.9%）であった。なお，曝露期間が 169 日以上の 1 名は，Week 24 の来院時にダルベポエチン アルファが投与された被験者であった。

表 2.7.6.13-36　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA4-4）

投与群	曝露期間（日）						
	<29	29≦～<57	57≦～<85	85≦～<113	113≦～<141	141≦～<169	169≦
JTZ-951 (N = 107)	2 (1.9)	3 (2.8)	0	3 (2.8)	4 (3.7)	56 (52.3)	39 (36.4)
DA (N = 109)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.8)	6 (5.5)	2 (1.8)	95 (87.2)	1 (0.9)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-1

2.7.6.13.5.2 有害事象

2.7.6.13.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.13-37 に示した。

JTZ-951 投与群では死亡例は認められず，ダルベポエチン アルファ投与群では 1 名（0.9%）の死亡例が認められた。また，JTZ-951 投与群では，その他の重篤な有害事象（死亡を除く）が 13 名（12.1%）に認められ，重篤な副作用が 4 名（3.7%）に認められた。ダルベポエチン アルファ投与群では，その他の重篤な有害事象（死亡を除く）が 11 名（10.1%）に認められたが，重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）は，JTZ-951 投与群で 2 名（1.9%）に，ダルベポエチン アルファ投与群で 1 名（0.9%）に認められた。

有害事象は JTZ-951 投与群では 70 名（65.4%），ダルベポエチン アルファ投与群では 90 名（82.6%）に認められた。また，副作用は JTZ-951 投与群で 11 名（10.3%）に，ダルベポエチン アルファ投与群で 4 名（3.7%）に認められた。重症度が高度の有害事象は，JTZ-951 投与群で 2 名（1.9%）に，ダルベポエチン アルファ投与群で 4 名（3.7%）に認められた。

表 2.7.6.13-37　有害事象の要約（MBA4-4）

項目	JTZ-951 投与群（N = 107）	DA 投与群（N = 109）
全有害事象	70 (65.4)	90 (82.6)
高度な有害事象	2 (1.9)	4 (3.7)
副作用	11 (10.3)	4 (3.7)
死亡	0	1 (0.9)
重篤な有害事象*1	13 (12.1)	11 (10.1)
重篤な副作用*1	4 (3.7)	0
有害事象による中止*2	2 (1.9)	1 (0.9)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-3

2.7.6.13.5.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象の発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-13 に示した。

有害事象は，JTZ-951 投与群では 107 名中 70 名（65.4%）に 158 件，ダルベポエチン アルファ投与群では 109 名中 90 名（82.6%）に 200 件認められた。

10%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，JTZ-951 投与群では「感染症および寄生虫症」が 30 名（28.0%）に 42 件，「胃腸障害」が 14 名（13.1%）に 18 件であった。また，ダルベポエチン アルファ投与群では「感染症および寄生虫症」が 38 名（34.9%）に 49 件，「胃腸障害」が 19 名（17.4%）に 23 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 17 名（15.6%）に 19 件，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 14 名（12.8%）に 14 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 12 名（11.0%）に 17 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 12 名（11.0%）に 13 件であった。

JTZ-951 投与群，ダルベポエチン アルファ投与群ともに，「感染症および寄生虫症」が最も多く，次いで，「胃腸障害」が多くかった。

2.7.6.13.5.2.3 有害事象の重症度

重症度別有害事象発現例数は，JTZ-951 投与群では高度の有害事象が 2 名（1.9%），中等度の有害事象が 16 名（15.0%）であり，ダルベポエチン アルファ投与群では高度の有害事象が 4 名（3.7%），中等度の有害事象が 10 名（9.2%）であった。

高度の有害事象は，JTZ-951 投与群では高カリウム血症及び窒息が各 1 名に 1 件認められた。ダルベポエチン アルファ投与群では溺死，蜂巣炎，胃癌及び慢性腎臓病が各 1 名に 1 件認められた。

2 名以上に認められた中等度の有害事象は，JTZ-951 投与群では浮腫，肺炎及び低血糖が各 2 名（1.9%）であり，ダルベポエチン アルファ投与群では挫傷，高カリウム血症，及び慢性腎臓病が各 2 名（1.8%）であった。

2.7.6.13.5.2.4 発現頻度順の有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 2.7.6.13-38 に示した。

5%以上に発現した有害事象は，JTZ-951 投与群ではウイルス性上気道感染が 19 名（17.8%）であった。また，ダルベポエチン アルファ投与群ではウイルス性上気道感染が 25 名（22.9%），下痢が 9 名（8.3%），上気道の炎症が 7 名（6.4%），挫傷が 6 名（5.5%）であった。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象のうち，ダルベポエチン アルファ投与群よりも JTZ-951 投与群で発現率が 2 倍以上高い有害事象はなかった。

表 2.7.6.13-38　発現頻度順の有害事象（MBA4-4，いずれかの投与群で発現率 2%以上）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	JTZ-951 投与群 (N = 107)	DA 投与群 (N = 109)
ウイルス性上気道感染	19 (17.8)	25 (22.9)
高カリウム血症	5 (4.7)	4 (3.7)
血圧上昇	4 (3.7)	2 (1.8)
便秘	4 (3.7)	3 (2.8)
浮腫	4 (3.7)	1 (0.9)
下痢	3 (2.8)	9 (8.3)
倦怠感	3 (2.8)	0
関節痛	2 (1.9)	5 (4.6)
慢性腎臓病	2 (1.9)	4 (3.7)
膀胱炎	2 (1.9)	3 (2.8)
そう痒症	2 (1.9)	3 (2.8)
上気道の炎症	2 (1.9)	7 (6.4)
挫傷	1 (0.9)	6 (5.5)
高血圧	1 (0.9)	3 (2.8)
筋痙縮	1 (0.9)	3 (2.8)
末梢性浮腫	1 (0.9)	4 (3.7)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-5

2.7.6.13.5.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.13-39 に示した。

副作用は，JTZ-951 投与群では 107 名中 11 名（10.3%）に 13 件，ダルベポエチン アルファ投与群では 109 名中 4 名（3.7%）に 4 件認められた。

JTZ-951 投与群では高度の副作用はなく，中等度の副作用は浮腫，肺炎，体液貯留，高カリウム血症及び呼吸困難が各 1 名に 1 件であった。ダルベポエチン アルファ投与群では，副作用はすべて軽度であった（「CTD5.3.5.1-2 14.3.1.10 項」参照）。

2 名以上に発現した副作用は，JTZ-951 投与群では高カリウム血症が 2 名（1.9%）であった。ダ

ルベポエチン アルファ投与群では2名以上に発現した副作用はなかった。

表 2.7.6.13-39　副作用の発現例数及び発現件数（MBA4-4）

副作用名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 107)		DA 投与群 (N = 109)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	13	11 (10.3)	4	4 (3.7)
心臓障害	1	1 (0.9)	0	0
動悸	1	1 (0.9)	0	0
眼障害	1	1 (0.9)	0	0
網膜出血	1	1 (0.9)	0	0
胃腸障害	2	2 (1.9)	0	0
下痢	1	1 (0.9)	0	0
胃食道逆流性疾患	1	1 (0.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)
注射部位疼痛	0	0	1	1 (0.9)
浮腫	1	1 (0.9)	0	0
発熱	1	1 (0.9)	0	0
肝胆道系障害	1	1 (0.9)	0	0
胆石症	1	1 (0.9)	0	0
感染症および寄生虫症	1	1 (0.9)	0	0
肺炎	1	1 (0.9)	0	0
臨床検査	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)
血圧上昇	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
フィブリンDダイマー増加	0	0	1	1 (0.9)
代謝および栄養障害	3	3 (2.8)	0	0
体液貯留	1	1 (0.9)	0	0
高カリウム血症	2	2 (1.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1	1 (0.9)
顎関節症候群	0	0	1	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.9)	0	0
呼吸困難	1	1 (0.9)	0	0

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-6

2.7.6.13.5.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の一覧表を表 2.7.6.13-40，死亡の詳細を「CTD5.3.5.1-2 14.3.3.1 死亡の叙述」，その他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.13-41，その他の重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-2 14.3.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.13-42 に示した。

JTZ-951 投与群では死亡は認められなかった。ダルベポエチン アルファ投与群では 1 名（0.9%）に溺死が認められた。また，その他の重篤な有害事象（死亡を除く）は，JTZ-951 投与群では 107 名中 13 名（12.1%）に 15 件，ダルベポエチン アルファ投与群では 109 名中 11 名（10.1%）に 14 件認められた。JTZ-951 投与群のその他の重篤な有害事象は，肺炎が 2 件，細菌性肺炎，坐骨神経痛，大腸ポリープ，細菌性前立腺炎，体液貯留，高カリウム血症，意識消失，浮腫，低血糖，心

不全，窒息，慢性腎臓病，胃潰瘍が各 1 件であった。そのうち，体液貯留，高カリウム血症，浮腫及び肺炎の各 1 件は副作用と判断された。重篤な副作用の叙述を 2.7.6.24.2 に添付した。また，投与中止に至った有害事象は，体液貯留及び高カリウム血症の各 1 件であった。ダルベポエチン アルファ投与群のその他の重篤な有害事象は，慢性腎臓病が 4 件，胃癌，骨折，低体温，心筋虚血，骨髄異形成症候群，腎盂の悪性新生物，レジオネラ菌性肺炎，蜂巣炎，胃腸炎，肺炎が各 1 件であり，いずれも治験薬との因果関係が否定された。そのうち，投与中止に至った有害事象は，骨折，低体温，心筋虚血，骨髄異形成症候群及び腎盂の悪性新生物の各 1 件であった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象及び投与終了後の観察中止の原因となった有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象は，JTZ-951 投与群では 107 名中 2 名（1.9%）に 2 件，ダルベポエチン アルファ投与群では 109 名中 2 名（1.8%）に 2 件認められた。JTZ-951 投与群の他の重要な有害事象は，胸痛及び呼吸困難が各 1 件であった。そのうち，呼吸困難の 1 件が副作用と判断された。ダルベポエチン アルファ投与群の他の重要な有害事象は，挫傷及び認知症が各 1 件であり，いずれも治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.6.13-40　死亡一覧表（MBA4-4）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.20.0）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰
[redacted]（男性/7[redacted]歳）	DA	溺死	190*1	--*1	高度	関連なし	非該当*1	無	死亡

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：F-up Visit の調査完了後に死亡した。継続中の有害事象（血圧上昇及び末梢性浮腫）の追跡調査を F-up Visit の調査完了後に予定していた。当該追跡調査の前に本有害事象により死亡した。
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-8

表 2.7.6.13-41　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA4-4）

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日(Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/74 歳)	JTZ-951	細菌性肺炎	142	1 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	14
[redacted](男性/78 歳)	DA	慢性腎臓病	155	180 μg /4 週	高度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted](男性/83 歳)	DA	胃癌	90	120 μg /2 週	高度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted](男性/78 歳)	DA	骨折	3	15 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
		低体温	3	15 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	2
[redacted](男性/68 歳)	JTZ-951	坐骨神経痛	60	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	無	回復	14
[redacted](男性/82 歳)	DA	心筋虚血	155	60 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
[redacted](女性/70 歳)	DA	骨髄異形成症候群	88	60 μg /4 週	軽度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](男性/74 歳)	JTZ-951	大腸ポリープ	7	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	194
[redacted](男性/67 歳)	JTZ-951	細菌性前立腺炎	115	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	23
[redacted](男性/75 歳)	DA	腎盂の悪性新生物	85	60 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	81

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：治験薬投与終了後の発現
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-9

表 2.7.6.13-41　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA4-4）（続き）

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日(Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/78 歳)	JTZ-951	肺炎	76	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	11
[redacted](男性/55 歳)	DA	レジオネラ菌性肺炎	68	15 μg /2 週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	20
		蜂巣炎	173	--[*1]	高度	関連なし	非該当	有	軽快	--
[redacted](男性/63 歳)	JTZ-951	体液貯留	15	2 mg	中等度	関連あり	投与中止	有	軽快	--
[redacted](女性/69 歳)	JTZ-951	高カリウム血症	134	2 mg	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	43
[redacted](男性/77 歳)	JTZ-951	意識消失	122	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	2
[redacted](男性/75 歳)	DA	慢性腎臓病	141	120 μg /4 週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted](男性/59 歳)	JTZ-951	浮腫	57	2 mg	中等度	関連あり	投与量変更せず	有	回復	29
[redacted](男性/86 歳)	JTZ-951	肺炎	57	2 mg	中等度	関連あり	休薬	有	回復	18
[redacted](女性/79 歳)	DA	胃腸炎	6	30 μg /2 週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	8
[redacted](男性/85 歳)	JTZ-951	低血糖	118	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	2
		心不全	118	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	18
		窒息	119	2 mg	高度	関連なし	休薬	有	回復	10
[redacted](女性/70 歳)	DA	慢性腎臓病	134	60 μg /4 週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted](男性/62 歳)	JTZ-951	慢性腎臓病	28	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted](男性/83 歳)	DA	慢性腎臓病	53	15 μg /4 週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
		肺炎	79	--[*1]	中等度	関連なし	非該当	有	回復	17
[redacted](男性/82 歳)	JTZ-951	胃潰瘍	126	6 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	51

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：治験薬の投与中止後の発現
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-9

表 2.7.6.13-42　他の重要な有害事象一覧表（MBA4-4）

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日(Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/78 歳)	DA	挫傷	3	15 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	無	軽快	--
[redacted](男性/79 歳)	DA	認知症	92	120 μg /2 週	軽度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](女性/79 歳)	JTZ-951	胸痛	2	2 mg	軽度	関連なし	投与中止	無	軽快	--
[redacted](男性/73 歳)	JTZ-951	呼吸困難	8	2 mg	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	39

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-10

2.7.6.13.5.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.13-43 に示した。

10%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目は，JTZ-951 投与群では無機リン増加が 27 名（25.2%），CRP 定量増加が 18 名（16.8%），D ダイマー増加が 16 名（15.0%），リンパ球減少が 14 名（13.1%）であった。また，ダルベポエチン アルファ投与群では無機リン増加が 30 名（27.5%），クレアチニン増加が 25 名（22.9%），尿素窒素増加が 18 名（16.5%），リンパ球減少及び CRP 定量増加が 17 名（15.6%），D ダイマー増加が 14 名（12.8%）であった。

いずれの投与群でも，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.13-43　臨床検査異常値の発現例数（MBA4-4）

項目	方向	JTZ-951 投与群 (N = 107)	DA 投与群 (N = 109)
血小板数	減少	0	2 (1.8)
血小板数	増加	2 (1.9)	1 (0.9)
白血球数	減少	0	1 (0.9)
白血球数	増加	0	3 (2.8)
リンパ球	減少	14 (13.1)	17 (15.6)
好酸球	増加	5 (4.7)	3 (2.8)
血糖	増加	5 (4.7)	4 (3.7)
総コレステロール	増加	0	1 (0.9)
LDL コレステロール	増加	2 (1.9)	1 (0.9)
中性脂肪	増加	2 (1.9)	3 (2.8)
アルブミン	減少	1 (0.9)	5 (4.6)
AST	増加	1 (0.9)	3 (2.8)
ALT	増加	0	2 (1.8)
γ-GTP	増加	2 (1.9)	5 (4.6)
LDH	増加	1 (0.9)	1 (0.9)
ALP	増加	1 (0.9)	1 (0.9)
尿素窒素	増加	8 (7.5)	18 (16.5)
クレアチニン	増加	10 (9.3)	25 (22.9)
尿酸	増加	1 (0.9)	0
Ca	減少	6 (5.6)	9 (8.3)
無機リン	減少	3 (2.8)	0
無機リン	増加	27 (25.2)	30 (27.5)
Na	減少	1 (0.9)	2 (1.8)
K	減少	0	1 (0.9)
K	増加	6 (5.6)	7 (6.4)
CRP 定量	増加	18 (16.8)	17 (15.6)
プロトロンビン時間	増加	1 (0.9)	1 (0.9)
APTT	増加	2 (1.9)	2 (1.8)
フィブリノゲン	増加	3 (2.8)	2 (1.8)
D ダイマー	増加	16 (15.0)	14 (12.8)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-11

2.7.6.13.5.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.13-44 に示した。

5%以上の被験者に異常値を認めたバイタルサイン項目は，JTZ-951 投与群では体温減少が 7 名（6.5%）であった。また，ダルベポエチン アルファ投与群では体温減少が 8 名（7.3%），拡張期血圧減少が 7 名（6.4%）であった。

いずれの投与群でも，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に臨床上重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.13-44　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA4-4）

項目	方向	JTZ-951 投与群 (N = 107)	DA 投与群 (N = 109)
収縮期血圧	減少	1 (0.9)	0
収縮期血圧	増加	3 (2.8)	3 (2.8)
拡張期血圧	減少	4 (3.7)	7 (6.4)
拡張期血圧	増加	1 (0.9)	1 (0.9)
脈拍数	減少	1 (0.9)	1 (0.9)
脈拍数	増加	0	2 (1.8)
体温	減少	7 (6.5)	8 (7.3)
体重	減少	2 (1.9)	1 (0.9)
体重	増加	4 (3.7)	4 (3.7)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-12

2.7.6.13.5.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

いずれの投与群でも，標準 12 誘導心電図の異常は散見されたものの，臨床上問題となる変動は認められなかった。

胸部 X 線検査での肺野所見の異常は，JTZ-951 投与群では Scr Visit 1 で 107 名中 4 名（3.7%），Week 24 で 99 名中 4 名（4.0%）に認められた。また，ダルベポエチン アルファ投与群では Scr Visit 1 で 109 名中 4 名（3.7%），Week 24 で 97 名中 5 名（5.2%）に認められた。いずれの投与群でも，胸部 X 線検査に治験薬の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

いずれの投与群でも，眼底検査の異常は散見されたものの，治験薬の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

2.7.6.13.5.6 その他の調査

2.7.6.13.5.6.1 VEGF

いずれの投与群でも，VEGF に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.13.5.6.2 NT-pro BNP

いずれの投与群でも，NT-pro BNP に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.13.5.6.3 腎機能関連検査

いずれの投与群でも，尿中蛋白量及び尿中 fibronectin に上昇傾向が認められた（表 2.7.6.13-45 及び表 2.7.6.13-46 参照）。いずれの投与群でも，eGFRcreat，eGFRcys，尿中クレアチニン，尿中 type IV collagen，尿中 Endothelin-1 及び尿中 FGF-2 に明らかな変動は認められなかった。

表 2.7.6.13-45　尿中蛋白量の記述統計量

記述統計量		Scr Visit 1	Baseline	Week 0	Week 4	Week 24
JTZ-951 投与群 (N = 107)	例数	106	107	106	104	97
	平均値	1701.8	1718.6	1733.6	1735.3	2491.0
	標準偏差	1923.8	2051.4	2055.2	2130.8	3035.3
	中央値	1084.5	1215.0	1221.0	1040.5	1498.0
DA 投与群 (N = 109)	例数	108	109	109	108	97
	平均値	1883.8	1872.5	1872.5	2035.3	2429.3
	標準偏差	2002.9	2015.7	2015.7	2276.9	2326.0
	中央値	1238.0	1141.0	1141.0	1368.5	1563.0

単位：mg/g Cr
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-16

表 2.7.6.13-46　尿中 fibronectin の記述統計量

記述統計量		Baseline (Week 0)	Week 4	Week 24
JTZ-951 投与群 (N = 107)	例数	107	103	97
	平均値	262.08	240.68	439.18
	標準偏差	336.97	284.25	732.54
	中央値	150.80	157.00	206.50
DA 投与群 (N = 109)	例数	106	106	94
	平均値	328.01	351.05	429.24
	標準偏差	450.57	525.03	511.10
	中央値	167.85	185.25	214.05

単位：ng/mg Cr
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-17

2.7.6.13.6 考察と全般的結論

本治験では，腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，非盲検，実薬対照，個体内用量調節法により，JTZ-951 の有効性（ダルベポエチン アルファとの非劣性）及び安全性を検討した。

JTZ-951 投与群では，初期投与期に初回用量 2 mg で 1 日 1 回 JTZ-951 を 4 週間投与し，維持投与期に Hb 濃度に基づき 1 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回，JTZ-951 を 20 週間投与した。ダルベポエチン アルファ投与群では，初期投与期に本登録前直近前の治療に応じた用法用量でダルベポエチン アルファを 4 週間投与し，維持投与期に Hb 濃度に基づき 15 μg から 180 μg の範囲内で用量を調節しながらダルベポエチン アルファを 4 週に 1 回又は 2 週に 1 回，20 週間投与した。

評価期間の Hb 濃度の平均値は，JTZ-951 投与群では 10.96 g/dL（95% CI：10.84～11.07 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群では 10.87 g/dL（95% CI：10.75～10.99 g/dL）であった。JTZ-951 投与群の Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。主要評価

項目である評価期間のHb濃度の2群間の差（JTZ-951投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は0.09 g/dL（95% CI：−0.07～0.26 g/dL）であり，2群間の差の95% CIの下限（−0.07 g/dL）が非劣性マージンの−0.75 g/dLを上回った。したがって，JTZ-951のダルベポエチンアルファに対する非劣性が示された。

JTZ-951投与群のHb濃度は10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下の範囲を推移した。投与終了時期のHb濃度の平均値は10.91 g/dL（95% CI：10.79～11.02 g/dL），10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下の達成率は88.6%（95% CI：80.9%～94.0%）であり，Hb濃度は適切に管理された。

また，JTZ-951の安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.14 HD 患者対象 後期第 II 相臨床試験 切替え／維持試験 [MBA3-3]

（評価資料：CTD5.3.5.1-3）

2.7.6.14.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 後期第 II 相臨床試験

－腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象とした用量反応性の検討－

＜切替え／維持試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象に，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により JTZ-951 の用量反応性及び安全性を検討する。また，非盲検法により JTZ-951 の長期投与における維持用量及び安全性を検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 16 施設

4) 治験期間

治験開始日（パート 1 の最初の被験者の同意取得日）：2015 年 5 月 22 日

治験終了日（パート 2 のすべての被験者で観察が終了した日）：2016 年 6 月 23 日

5) 治験デザイン

【パート 1】

多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

【パート 2】

多施設共同，非盲検，非対照，個体内用量調節試験

6) 試験の構成

本治験はパート 1（初期投与期），パート 2（継続投与期）の 2 つのパートで構成された。

7) 被験者数

【パート 1】

目標被験者数（計画時）：各群 20 名，合計 80 名

被験者数（解析時）：

治験薬投与開始被験者数	合計 85 名	プラセボ投与群 22 名 2 mg 投与群 21 名 4 mg 投与群 20 名 6 mg 投与群 22 名
有効性解析対象集団 （FAS，Full Analysis Set）	合計 82 名	プラセボ投与群 22 名 2 mg 投与群 19 名 4 mg 投与群 20 名 6 mg 投与群 21 名

【パート 2】

目標被験者数（計画時）：合計 80 名（すべての被験者がパート 2 へ移行した場合）

被験者数（解析時）：

治験薬継続投与開始被験者数	合計 63 名	プラセボ開始群 16 名	
		JTZ-951 開始群 47 名	2 mg 開始群 15 名 4 mg 開始群 19 名 6 mg 開始群 13 名
有効性解析対象集団（FAS）	合計 63 名	プラセボ開始群 16 名	
		JTZ-951 開始群 47 名	2 mg 開始群 15 名 4 mg 開始群 19 名 6 mg 開始群 13 名

パート 2 の投与群の定義は以下のとおりである。

プラセボ開始群：　パート 1 でプラセボ投与群であった被験者

JTZ-951 開始群：　パート 1 で 2 mg 投与群，4 mg 投与群又は 6 mg 投与群であった被験者

2 mg 開始群：　パート 1 で 2 mg 投与群であった被験者

4 mg 開始群：　パート 1 で 4 mg 投与群であった被験者

6 mg 開始群：　パート 1 で 6 mg 投与群であった被験者

8) 対象被験者

腎性貧血を伴う維持血液透析患者

9) 主要な組み入れ基準

【パート 1 の選択基準】

Scr Visit 1（観察開始日）の最初の検査を実施する前に治験参加予定者より同意を文書で取得する。Scr Visit 1 より治験薬投与前までの間に実施する調査において，以下の基準を満たす患者を対象とする。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- Scr Visit 1 の 12 週間以上前より，安定して週 3 回の血液透析（血液透析濾過を含む）を受け

ている患者

- Scr Visit 1 の TSAT が 20%，又はフェリチンが 75 ng/mL を超えている患者
- Scr Visit 1 の 4 週間以上前より同一の ESA（エポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カッパは同じ種類の ESA とみなす）の投与を受け，かつ，Scr Visit 1 前の ESA の投与間隔が 2 週間以内の患者
- Scr Visit 1 前の週単位の ESA 総投与量が，少なくとも 2 週間（ESA の投与間隔が 2 週間隔の場合は，少なくとも 4 週間）一定の患者
  なお, ESA の投与頻度が月 2 回の場合, Scr Visit 1 前の直近 2 回の ESA の 1 回投与量が一定，かつ投与間隔が 2～3 週間であること。
- Scr Visit 1 及び Scr Visit 2（観察開始 2 週後）に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度の平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下, かつ, Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内の患者

【パート 1 の主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- うっ血性心不全（NYHA［New York Heart Association］分類において III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- Scr Visit 1 前 24 週以内に心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- Scr Visit 1 から治験終了（パート 2 を含む）までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- Scr Visit 1 前 12 週以内に赤血球輸血を受けた患者，あるいは Scr Visit 1 前 12 週以内に大量の出血を伴う外科的手術を受けた患者
- Scr Visit 1 前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者，あるいは Scr Visit 1 前 4 週以内に経口鉄剤の投与を新たに開始，中止あるいは投与量を変更した患者
- Scr Visit 1 前 12 週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，異常ヘモグロビン症等），溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者
- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは Scr Visit 1 前 5 年以内に既往がある患者
- 過去に JTZ-951 の治験に参加し，治験薬（実薬）の投与を受けた患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit 1 の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

【パート 2 の主な選択基準】

治験薬の継続投与を開始する前（パート 2 の適格性を確認するために，治験実施医療機関にて Hb 濃度を測定する場合はその検査の前）に，パート 1 に参加した被験者のうちパート 2 への移行の意思を示した者より同意を文書で取得する。パート 1 で得られた調査結果を踏まえ，以下の基準を満たす被験者を対象とする。

- Week 6（投与 6 週後）に臨床検査受託機関で測定された Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の被験者

【パート 2 の主な除外基準】

- パート 1 において，治験を中止した被験者，あるいは重篤な副作用を発現した被験者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

【パート 1】

被験薬	JTZ-951			
投与群	プラセボ投与群	2 mg 投与群	4 mg 投与群	6 mg 投与群
投与量	--	2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日
投与方法	1 日 1 回　食前又は就寝前[*1]　経口投与[*2]			
使用製剤	JTZ-951 錠 2 mg，4 mg，6 mg 又はプラセボ			
ロット番号	JTZ-951 錠 2 mg：[redacted] JTZ-951 錠 4 mg： JTZ-951 錠 6 mg： JTZ-951 錠プラセボ：			
使用錠数	1 回 1 錠			

*1：投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
*2：治験薬の投与は Week 0（治験薬投与開始日＝Day 1）から開始

【パート2】

被験薬	JTZ-951
投与量	開始用量*1：2 mg/日又は4 mg/日 用量範囲*2, *3：2 mg/日～8 mg/日
投与方法	1日1回　食前又は就寝前*4　経口投与*5
使用製剤	JTZ-951錠 2 mg，4 mg又は6 mg
ロット番号	JTZ-951錠2 mg： JTZ-951錠4 mg： JTZ-951錠6 mg：
使用錠数	1回1錠又は2錠

*1：パート1のWeek 6のHb濃度が，8.0 g/dL以上12.0 g/dL以下のとき4 mg/日，12.0 g/dL超13.0 g/dL未満のとき2 mg/日
*2：Ext Week 4（継続投与4週後），Ext Week 8及びExt Week 12では，下表「Ext Week 4, Ext Week 8及びExt Week 12の用量調節の参考基準」を参考にHb濃度に基づき，2 mg/日～8 mg/日の範囲で用量を調節
*3：Ext Week 16及びExt Week 20では，治験薬の継続投与開始日以降のHb濃度推移に基づき，Hb濃度が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下に維持されるよう，治験薬の用量を2 mg/日～8 mg/日の範囲で2 mgずつ調節
*4：継続投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
*5：治験薬の継続投与は原則としてWeek 6から7日以内に開始

【Ext Week 4，Ext Week 8及びExt Week 12の用量調節の参考基準】

Hb濃度*1	用量
10.0 g/dL未満	1段階増量 ただし，前回の観察日*2からのHb濃度の増加が1.0 g/dL以上の場合は用量を変更しない。
10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下	用量を変更しない ただし，前回の観察日*2からのHb濃度変化量が±1.0 g/dLを超える場合は，Hb濃度の推移等を勘案して，用量を増減することを可能とする。
12.0 g/dL超	1段階減量 ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合，用量を変更せずに継続する。
13.0 g/dL以上	休薬 休薬後は，Hb濃度が12.0 g/dL以下に低下した後に1段階減量して投与を再開する。ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合は，休薬せずに中止する。

*1：臨床検査受託機関（又は治験実施医療機関）にて測定されたHb濃度
*2：Ext Week 4の前回の観察日はパート1のWeek 6

11) 投与期間

【パート1】

6週間（42日間）

【パート2】

24週間（168日間）

12) 調査項目及び実施時期

【パート 1】

観察期名称	前観察期		パート 1（初期投与期）							後観察期
Visit 名称	Scr Visit 1	Scr Visit 2	Week 0*3	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6 又は 中止時	F-up Visit 又は 中止後
投与開始後（週）	–4	–2	0	1	2	3	4	5	6	8
基準日（Day）	–28	–14	1	8	15	22	29	36	43	57
Scr Visit 1 基準の許容範囲（Day）	—	±3	±3	—	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲（Day）	—	—	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
文書同意取得	●									
登録センター連絡	●		●							
適格性の確認，被験者背景	●	●	●							
妊娠検査	●									
治験薬投与			←	—	—	—	—	—	→	
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
血液透析療法の調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
有効性の調査										
Hb 濃度，Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数，RDW	●	●*2	●	●	●	●	●	●	●	●
安全性の調査										
有害事象の調査			←	—	—	—	—	—	—	→
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●		●						●	
胸部 X 線検査		●							●*4	
眼底検査		●								●*5
血液学的検査	●		●		●		●		●	●
血液生化学的検査	●*1		●		●		●		●	●
血液凝固線溶系検査	●		●		●		●		●	●
薬物濃度の調査										
JTZ-951 の血漿中濃度					●		●		●	
その他の調査										
EPO，VEGF，鉄関連検査	●		●		●		●		●	●
服薬状況			←	—	—	—	—	—	→	

*1：intact-PTH は Scr Visit 1 のみ測定する。
*2：Hb 濃度のみを測定する。
*3：最大透析間隔後の透析日に実施する。

【以下，パート 1 にて治験を中止又は終了し，後観察期に移行する場合（パート 2 に移行しない場合）の留意事項】
*4：中止時の胸部 X 線検査は可能な限り実施する（Week 2 までの早期に中止した場合など，被験者の全身状態及び負担を考慮し，実施しなくても良い）。
*5：F-up Visit の眼底検査は Week 6 を基点に 28 日以内に実施する。また，中止後の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 28 日以内に実施する（被験者の眼の状態及び負担を考慮し，実施しなくても良い）。

【パート 2】

観察期名称	パート 2（継続投与期）								後観察期
Visit 名	Week 6	Ext Week 2	Ext Week 4	Ext Week 8	Ext Week 12	Ext Week 16	Ext Week 20	Ext Week 24 又は 継続中止時	Ext F-up Visit 又は 継続中止後
投与開始後（週）	6	8	10	14	18	22	26	30	32
基準日（Day）	43	57	71	99	127	155	183	211	225
Week 0 基準の許容範囲（Day）	±3	±3	±3	±8	±8	±8	±8	–3～+8	–3～+8
文書同意取得	●								
登録センター連絡	●								
適格性の確認	●								
治験薬投与*1	←	―	―	―	―	―	―	→	
治験薬用量調節			●	●	●	●	●		
薬剤，療法の調査	←	―	―	―	―	―	―	―	→
血液透析療法の調査	←	―	―	―	―	―	―	―	→
有効性の調査									
Hb 濃度，Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数，RDW	○	●	●	●	●	●	●	●	●
安全性の調査									
有害事象の調査	←	―	―	―	―	―	―	―	→
自覚症状，他覚所見	←	―	―	―	―	―	―	―	→
血圧，脈拍数，体温	○	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	○				●			●	
胸部 X 線検査	○							●*2	
眼底検査								●*3	
血液学的検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●
血液凝固線溶系検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●
薬物濃度の調査									
JTZ-951 の血漿中濃度	○		●	●	●	●	●	●	
その他の調査									
EPO，VEGF，鉄関連検査	○		●	●	●	●	●	●	●
服薬状況	←	―	―	―	―	―	―	→	

○：パート 1 にて実施した調査項目
*1：Week 6 までの調査に基づきパート 2 の適格性を確認した後，継続投与期の治験薬を処方する。原則として，治験薬の継続投与は Week 6 の 7 日以内に開始する。

【以下，パート 2 にて治験を中止した場合の留意事項】
*2：継続中止時の胸部 X 線検査は可能な限り実施する（Ext Week 2 までの早期に中止した場合など，被験者の全身状態及び負担を考慮し，実施しなくても良い）。
*3：Ext Week 24 の眼底検査は Ext Week 24 を基点に－14 日～＋28 日に実施する。また，継続中止時の眼底検査は可能な限り継続中止日を基点に 28 日以内に実施する。

13) 評価項目

【パート 1 の有効性】

(1) パート 1 の主要評価項目

- Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合

(2) パート 1 の副次評価項目

- 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量
- 各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率
- 各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合

(3) パート 1 のその他の有効性評価項目

- 赤血球関連パラメータの検査値，変化量

【パート 2 の有効性】

(1) パート 2 の有効性評価項目

- 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量
- 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率
- 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量，服薬量及び服薬率
- 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数
- 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値，変化量及び鉄剤の使用状況

(2) パート 2 の探索的解析

- Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値
- Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

【安全性】

- 有害事象，副作用，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査及び臨床検査

【薬物動態】

- 各観察時点における JTZ-951 の血漿中濃度

2.7.6.14.2 統計及び解析手法

2.7.6.14.2.1 有効性

2.7.6.14.2.1.1 解析対象集団

有効性の解析では，最大の解析対象集団（FAS，Full Analysis Set）を主たる解析対象集団とした。治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS，Per Protocol Set）を感度分析のための解析対象集団とした。

【パート 1】

- FAS
  治験薬が投与され，有効性に関する調査が少なくとも 2 回実施された症例
- PPS
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して Week 5 及び Week 6 の評価（Week 6 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

【パート2】

- FAS
  治験薬が継続投与され，有効性に関する調査が少なくとも1回実施された症例
- PPS
  治験実施計画に適合し，治験薬の継続投与開始後の服薬率が75%以上で，有効性評価に関してExt Week 24の評価（Ext Week 24に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

2.7.6.14.2.1.2 パート1

2.7.6.14.2.1.2.1 パート1の主要評価項目

解析対象集団をFAS及びPPSとした。

(1) Hb濃度がベースライン±1.0 g/dL以内を達成する患者の割合

投与終了時評価と投与終了時評価の1時点前のHb濃度を平均した値（エンドポイントのHb濃度）のベースラインに対する変化量の平均値が±1.0 g/dL以内である患者の割合を投与群間で比較した。

プラセボ投与群を対照に，各実薬投与群（2 mg投与群，4 mg投与群又は6 mg投与群）との比較をFisher's exact testを用いて行った（有意水準：片側2.5%）。以下に示した1) から3) のそれぞれの仮説についてH0をH1に対して検定し，棄却された場合に，実薬投与群の方がHb濃度のベースラインに対する変化量の平均値が±1.0 g/dL以内である患者の割合が高いと判定することとした。なお，並べ替え検定により多重性の調整を行った。

プラセボ投与群，2 mg投与群，4 mg投与群，6 mg投与群の割合をそれぞれx1，x2，x3，x4と示した。

帰無仮説：プラセボ投与群の割合と実薬投与群の割合が等しい

1) H0：x1＝x2

2) H0：x1＝x3

3) H0：x1＝x4

対立仮説：実薬投与群の割合の方がプラセボ投与群の割合より高い

1) H1：x1<x2

2) H1：x1<x3

3) H1：x1<x4

2.7.6.14.2.1.2.2 パート1の副次評価項目

解析対象集団をFAS及びPPSとした。

(1) 各観察日のHb濃度の検査値，変化量

投与群別に各観察日のHb濃度の検査値，変化量の記述統計量及び95%信頼区間を算出し

た。また，検査値，変化量はカテゴリを定め，投与群別に度数集計を行った。

(2) 各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率

投与群別に各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率の度数集計及び 95%信頼区間を算出した。

(3) 各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合

投与群別に各観察日の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合について，度数集計及び 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.14.2.1.2.3 パート 1 のその他の有効性評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

投与群別に各観察日の赤血球関連パラメータ（Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数［MCV，MCH，MCHC］及び RDW）の検査値，変化量の記述統計量を算出した。

2.7.6.14.2.1.2.4 パート 1 の開鍵後の追加解析

パート 1 の主要評価項目（エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合）では，いずれの JTZ-951 投与群でもプラセボ投与群に対する統計学的有意差は認められなかった（「2.7.6.14.4 有効性の評価（パート 1）」参照）。

このため，エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合を用いて，プラセボ投与群より 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で割合が高いこと，又はプラセボ投与群より 2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群で割合が高いことを示す対比を置いて傾向検定を行った。

対比：

[プラセボ，2 mg 投与群，4 mg 投与群，6 mg 投与群] ＝ [−1，1，1，−1]

[プラセボ，2 mg 投与群，4 mg 投与群，6 mg 投与群] ＝ [−1，1，1，1]

また，プラセボ投与群と各 JTZ-951 投与群のエンドポイントの Hb 濃度の差の検定を行った。なお，解析対象集団は FAS とした。

2.7.6.14.2.1.3 パート 2

2.7.6.14.2.1.3.1 パート 2 の有効性評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量

パート 2 移行被験者全体の継続投与開始後の各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。投与群ごとのパート 1 を含む各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。また，検査値，変化量はカテゴリ

を定め，パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとに度数を集計した。

(2) 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率

パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとの各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率の度数集計及び 95%信頼区間を算出した。

(3) 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量，服薬量及び服薬率

パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとの継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の平均処方量，平均服薬量及び服薬率の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。また，平均処方量，平均服薬量，服薬率はカテゴリを定め，パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとに度数を集計し，平均処方量のカテゴリの推移図を作成した。

(4) 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数

パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとに継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数の度数を集計した。

(5) 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値，変化量及び鉄剤の使用状況

パート 2 移行被験者全体では継続投与開始後の各観察日の Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC），RDW について，記述統計量を算出した。パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとの経口鉄剤の使用有無，静注鉄剤の使用有無及び静注鉄剤の使用量の記述統計量を算出した。

2.7.6.14.2.1.3.2 パート 2 の探索的解析

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとに Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

(2) Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

パート 2 移行被験者全体及び投与群ごとに Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.14.2.2 安全性

2.7.6.14.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【パート 1 の安全性解析対象集団】

治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例

【パート 2 の安全性解析対象集団】

治験薬が継続投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例

2.7.6.14.2.2.2 パート 1

(1) 有害事象及び副作用

Week 0 の調査開始時から Week 6（治験薬の継続投与開始前まで）あるいは F-up Visit（又は中止後）の調査終了までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，投与群別に有害事象を集計した。

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.18.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は 2 段階（関連あり，関連なし）で判定した。因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各観察日における検査値の記述統計量を投与群別に算出し，計数値は各観察日における分類値を投与群別に度数集計し，安全性を検討した。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性を検討した。また，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する臨床検査値を異常値とし，投与群別に発現例数（発現率）を算出した。

2.7.6.14.2.2.3 パート 2

(1) 有害事象及び副作用

Week 0 の調査開始時から Ext F-up Visit（又は継続中止後）の調査終了までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，有害事象の集計を行った。パート 1 にてプラセボ投与群に割り付けられた被験者については，Week 6（治験薬の継続投与開始後）から Ext F-up Visit（又は継続中止後）の調査終了までに発現した有害事象を解析対象とした。

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.18.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は 2 段階（関連あり，関連なし）で判定した。因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各観察日における検査値の記述統計量を算出し，計数値は各観察日における分類値を度数集計し，安全性を検討した。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責

任医師等の所見などに基づき，安全性を検討した。また，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する臨床検査値を異常値とし，投与群別に発現例数（発現率）を算出した。

2.7.6.14.2.3 薬物動態

解析対象集団を FAS，PPS 及び安全性解析対象集団とした。

JTZ-951 の血漿中濃度を採血前の最終服薬からの経過時間に対して投与群別（パート 1）又は投与量別（パート 2）にプロットし，JTZ-951 の薬物動態を確認した。

2.7.6.14.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.14-1 に示した。

パート 1 では 121 名の被験者から文書同意を取得し，85 名が各群にランダムに割り付けられた。プラセボ投与群 22 名，2 mg 投与群 21 名，4 mg 投与群 20 名，6 mg 投与群 22 名の合計 85 名に治験薬が投与された。

パート 1 の 6 週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者は，プラセボ投与群 17 名，2 mg 投与群 17 名，4 mg 投与群 19 名，6 mg 投与群 15 名の合計 68 名であった。Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の値を示したため中止となった被験者は，プラセボ投与群の 3 名であった。Hb 濃度が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超える上昇量を示したため中止となった被験者は，2 mg 投与群 1 名，6 mg 投与群 3 名であった。Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上の値を示したため中止となった被験者は，4 mg 投与群 1 名，6 mg 投与群 1 名であった。

パート 1 の投与，観察を完了した被験者 68 名中，再度文書同意を取得し，パート 2 に移行して継続投与された被験者は 63 名であった。パート 2 に移行した被験者 63 名の内訳は，プラセボ開始群 16 名，JTZ-951 開始群 47 名（2 mg 開始群 15 名，4 mg 開始群 19 名，6 mg 開始群 13 名）であった。

パート 2 の 24 週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者は，プラセボ開始群 12 名，JTZ-951 開始群 43 名（2 mg 開始群 14 名，4 mg 開始群 18 名，6 mg 開始群 11 名）の合計 55 名であった。Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の値を示したため中止となった被験者は，JTZ-951 開始群（2 mg 開始群）の 1 名であった。

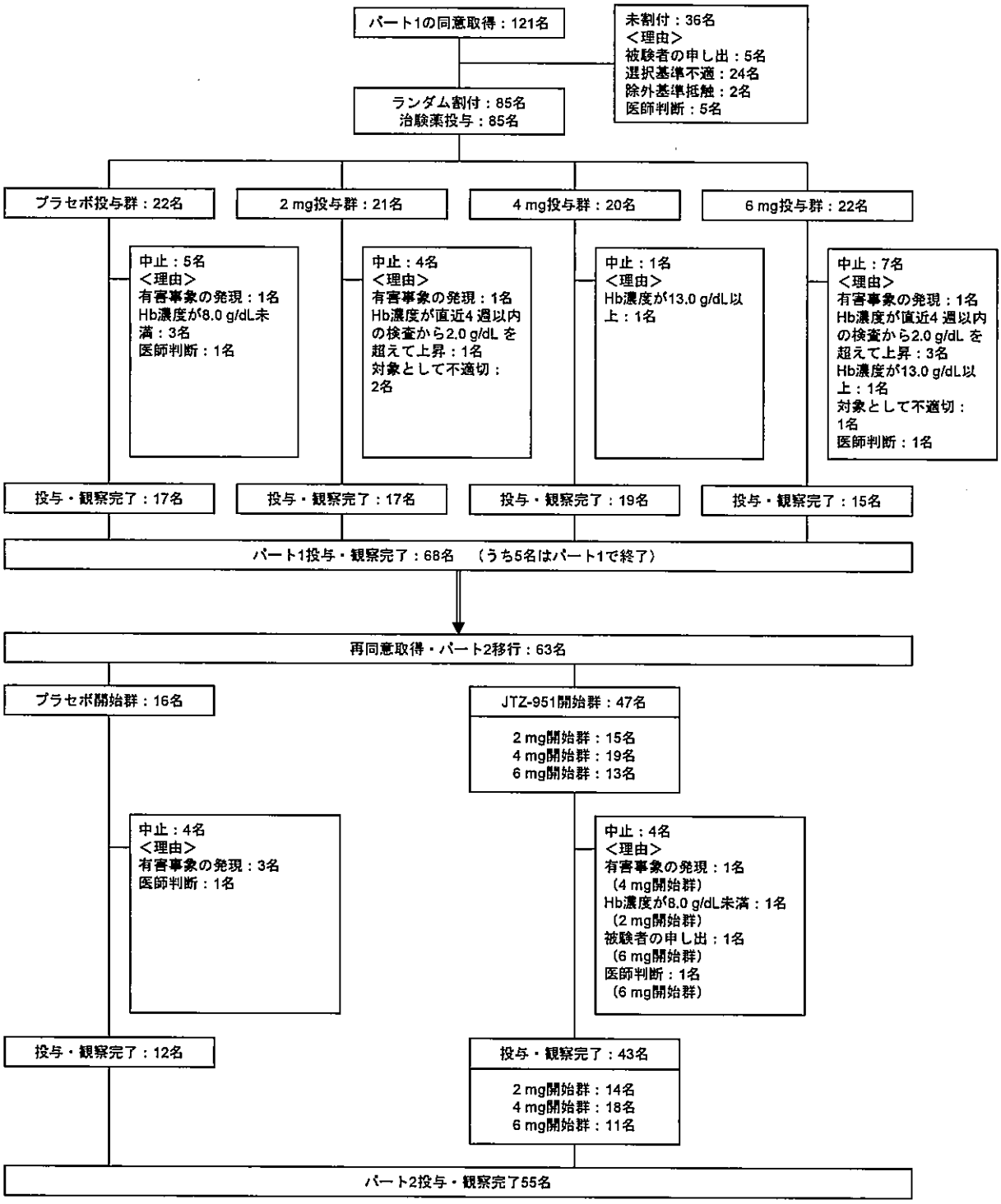


図 2.7.6.14-1　　被験者の内訳（MBA3-3）

Source：CTD5.3.5.1-3 図 10-1

2.7.6.14.4 有効性の評価（パート 1）

2.7.6.14.4.1 解析したデータセット

パート 1 の有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.14-1 に示した。

治験薬が投与された 85 名のうち，プラセボ投与群 22 名，2 mg 投与群 19 名，4 mg 投与群 20 名，

6 mg 投与群 21 名の合計 82 名を FAS として採用した。

表 2.7.6.14-1　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA3-3，パート 1）

投与群	治験薬投与開始被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
プラセボ投与群	22	22	0 〔理由〕 --	17	5 〔理由〕 Week 5 又は Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：3 服薬不遵守：1 併用禁止薬違反：1
2 mg 投与群	21	19	2 〔理由〕 有効性に関する調査が 2 回未満：2	17	4 〔理由〕*1 有効性に関する調査が 2 回未満：2 治験薬服薬率が 75%未満：2 Week 5 又は Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：4 併用禁止薬違反：2
4 mg 投与群	20	20	0 〔理由〕 --	17	3 〔理由〕 Week 5 又は Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：1 服薬不遵守：1 併用禁止薬違反：1
6 mg 投与群	22	21	1 〔理由〕 有効性に関する調査が 2 回未満：1	15	7 〔理由〕*1 有効性に関する調査が 2 回未満：1 治験薬服薬率が 75%未満：2 Week 5 又は Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：6 併用禁止薬違反：2
合計	85	82	3	66	19

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-1

2.7.6.14.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.14.4.2.1 被験者背景

パート 1 の FAS の主な被験者背景を表 2.7.6.14-2，前観察期の ESA の使用状況を表 2.7.6.14-3 に，前観察期の ESA 投与量を表 2.7.6.14-4 に，経口鉄剤の使用状況を表 2.7.6.14-5 に示した。

FAS で被験者背景，前観察期の ESA の使用状況及び投与量，並びに経口鉄剤の使用状況に，有

効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間に認められず，調整解析は実施しなかった。

表 2.7.6.14-2　　被験者背景（MBA3-3，パート 1，FAS）

項目（単位）		プラセボ投与群 (N = 22)	2 mg 投与群 (N = 19)	4 mg 投与群 (N = 20)	6 mg 投与群 (N = 21)	p 値	合計 (N = 82)
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	60.7 ± 13.0	60.1 ± 7.7	66.1 ± 9.3	60.8 ± 13.0	0.2906*1	61.9 ± 11.2
性別	男性	15 (68.2%)	15 (78.9%)	14 (70.0%)	16 (76.2%)	0.8675*2	60 (73.2%)
	女性	7 (31.8%)	4 (21.1%)	6 (30.0%)	5 (23.8%)		22 (26.8%)
閉経［女性のみ］	閉経前	2 (28.6%)	1 (25.0%)	0 (0%)	1 (20.0%)	0.6584*2	4 (18.2%)
	閉経後	5 (71.4%)	3 (75.0%)	6 (100%)	4 (80.0%)		18 (81.8%)
体重（kg）	平均値 ±標準偏差	58.15 ± 11.62	65.06 ± 13.31	58.76 ± 11.12	62.00 ± 11.70	0.2394*1	60.89 ± 12.03
ドライウエイト（kg）	平均値 ±標準偏差	55.41 ± 10.88	61.56 ± 12.90	56.00 ± 10.88	58.86 ± 11.15	0.3055*1	57.86 ± 11.49
BMI*3 (kg/m^2)	平均値 ±標準偏差	20.91 ± 2.93	22.94 ± 4.49	21.66 ± 3.68	21.63 ± 3.56	0.3727*1	21.75 ± 3.68
収縮期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	147.0 ± 13.5	155.7 ± 25.0	144.4 ± 23.0	152.3 ± 21.8	0.3259*1	149.7 ± 21.1
拡張期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	81.6 ± 11.4	88.2 ± 11.9	77.9 ± 12.1	82.7 ± 11.2	0.0580*1	82.5 ± 12.0
脈拍数（回/min）	平均値 ±標準偏差	72.8 ± 11.0	75.5 ± 13.8	76.4 ± 11.1	74.6 ± 8.7	0.7643*1	74.8 ± 11.1
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	6 (27.3%)	11 (57.9%)	12 (60.0%)	8 (38.1%)	0.0243*2	37 (45.1%)
	糖尿病性腎症	2 (9.1%)	4 (21.1%)	6 (30.0%)	7 (33.3%)		19 (23.2%)
	腎硬化症	6 (27.3%)	2 (10.5%)	0 (0%)	4 (19.0%)		12 (14.6%)
	他	8 (36.4%)	2 (10.5%)	2 (10.0%)	2 (9.5%)		14 (17.1%)
血液透析歴（年）	平均値 ±標準偏差	8.72 ± 6.60	7.22 ± 5.41	10.06 ± 7.50	10.00 ± 7.59	0.5273*1	9.03 ± 6.82
	＜1	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.9077*2	1 (1.2%)
	1≦～＜10	14 (63.6%)	12 (63.2%)	12 (60.0%)	12 (57.1%)		50 (61.0%)
	10≦	8 (36.4%)	6 (31.6%)	8 (40.0%)	9 (42.9%)		31 (37.8%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test，*3：ドライウエイトを用いて算出
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-2

表 2.7.6.14-3　前観察期の ESA 使用状況（MBA3-3，パート 1，FAS）

項目		プラセボ投与群 (N = 22)	2 mg 投与群 (N = 19)	4 mg 投与群 (N = 20)	6 mg 投与群 (N = 21)	p 値	合計 (N = 82)
rHuEPO*1	有	10 (45.5%)	10 (52.6%)	9 (45.0%)	10 (47.6%)	0.9799 *2	39 (47.6%)
	無	12 (54.5%)	9 (47.4%)	11 (55.0%)	11 (52.4%)		43 (52.4%)
ダルベポエチン アルファ	有	10 (45.5%)	9 (47.4%)	10 (50.0%)	8 (38.1%)	0.9013 *2	37 (45.1%)
	無	12 (54.5%)	10 (52.6%)	10 (50.0%)	13 (61.9%)		45 (54.9%)
エポエチン ベータ ペゴル	有	2 (9.1%)	0 (0%)	1 (5.0%)	3 (14.3%)	0.4839 *2	6 (7.3%)
	無	20 (90.9%)	19 (100%)	19 (95.0%)	18 (85.7%)		76 (92.7%)

例数（%）
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-3

表 2.7.6.14-4　前観察期の ESA 投与量（MBA3-3，パート 1，FAS）

項目（単位）			プラセボ投与群 (N = 22)	2 mg 投与群 (N = 19)	4 mg 投与群 (N = 20)	6 mg 投与群 (N = 21)	p 値	合計 (N = 82)
rHuEPO*1	例数		10	10	9	10	0.0487 *3	39
	投与量*2 (IU/週)	平均値 ±標準偏差	3075.0 ± 1296.6	4575.0 ± 2014.0	4166.7 ± 2681.0	2250.0 ± 1620.2		3500.0 ± 2088.5
		＜4500	8 (80.0%)	3 (30.0%)	5 (55.6%)	8 (80.0%)	0.0711 *4	24 (61.5%)
		4500≦	2 (20.0%)	7 (70.0%)	4 (44.4%)	2 (20.0%)		15 (38.5%)
ダルベポエチン アルファ	例数		10	9	10	8	0.6502 *3	37
	投与量*2 (μg/週)	平均値 ±標準偏差	13.3 ± 5.0	13.1 ± 10.4	11.5 ± 5.3	16.6 ± 11.9		13.4 ± 8.3
		＜20	7 (70.0%)	8 (88.9%)	8 (80.0%)	6 (75.0%)	0.8666 *4	29 (78.4%)
		20≦	3 (30.0%)	1 (11.1%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)		8 (21.6%)
エポエチン ベータ ペゴル	例数		2	0	1	3	0.7651 *3	6
	投与量*2 (μg/4 週)	平均値 ±標準偏差	75.0	--	100.0	150.0 ± 132.3		116.7 ± 93.1
		＜150	2 (100%)	--	1 (100%)	2 (66.7%)	1.0000 *4	5 (83.3%)
		150≦	0 (0%)	--	0 (0%)	1 (33.3%)		1 (16.7%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*2：カテゴリ集計時は，ESA それぞれの使用例数を分母にして割合を算出
*3：分散分析
*4：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-4

表 2.7.6.14-5　経口鉄剤の使用状況（MBA3-3，パート 1，FAS）

項目		プラセボ投与群 (N = 22)	2 mg 投与群 (N = 19)	4 mg 投与群 (N = 20)	6 mg 投与群 (N = 21)	p 値	合計 (N = 82)
経口鉄剤の使用状況	有	2 (9.1%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.4529 *1	3 (3.7%)
	無	20 (90.9%)	18 (94.7%)	20 (100%)	21 (100%)		79 (96.3%)

例数（%）
*1：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-5

2.7.6.14.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

パート 1 の Hb 濃度のベースラインは Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値とした。パート 1 の FAS の Hb 濃度のベースラインを表 2.7.6.14-6 に示した。

Hb 濃度のベースラインの平均値及びカテゴリ集計の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，投与群間に特筆すべき偏りは認められなかった。

表 2.7.6.14-6　Hb 濃度のベースライン（MBA3-3，パート 1，FAS）

項目（単位）	記述統計量	プラセボ投与群 (N = 22)	2 mg 投与群 (N = 19)	4 mg 投与群 (N = 20)	6 mg 投与群 (N = 21)	p 値
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 ±標準偏差	10.54 ± 0.64	10.39 ± 0.50	10.59 ± 0.65	10.48 ± 0.60	0.7415 *1
	< 8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.8733 *2
	8≦～< 10	6 (27.3%)	5 (26.3%)	4 (20.0%)	5 (23.8%)	
	10≦～< 11	11 (50.0%)	12 (63.2%)	10 (50.0%)	12 (57.1%)	
	11≦～≦12	5 (22.7%)	2 (10.5%)	6 (30.0%)	4 (19.0%)	
	12 < ～< 13	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	13≦	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

例数（%），記述統計量は除く
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-6

2.7.6.14.4.3 パート 1 の主要評価項目：Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合

パート 1 の FAS のエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合を表 2.7.6.14-7 に示した。

プラセボ投与群でエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は，27.3%（95% CI：10.7%～50.2%）であった。一方，JTZ-951 投与群でエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は，2 mg 投与群では 63.2%（95% CI：38.4%～83.7%），4 mg 投与群では 60.0%（95% CI：36.1%～80.9%），6 mg 投与群では 52.4%（95% CI：29.8%～74.3%）であった。JTZ-951 投与群ではプラセボ投与群と比較してエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合が高い傾向を示したが，プラセボ投与群

に対する有意差は認められなかった（2 mg 投与群：p＝0.0311，4 mg 投与群：p＝0.0457，6 mg 投与群：p＝0.1189）。

表 2.7.6.14-7　エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合（MBA3-3，パート 1，FAS）

記述統計量		プラセボ投与群 (N＝22)	2 mg 投与群 (N＝19)	4 mg 投与群 (N＝20)	6 mg 投与群 (N＝21)
ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	6	12	12	11
	達成率	27.3%	63.2%	60.0%	52.4%
	95% CI	10.7%～50.2%	38.4%～83.7%	36.1%～80.9%	29.8%～74.3%
p 値（片側）*1		--	0.0311	0.0457	0.1189

エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
*1：Fisher's exact test，有意水準：片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-7

2.7.6.14.4.4 パート 1 の副次評価項目

2.7.6.14.4.4.1 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量

パート 1 の FAS の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.14-8，Hb 濃度の推移図を図 2.7.6.14-2 に示した。

プラセボ投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 9.27 g/dL（変化量：–1.27 g/dL，95% CI：–1.68～–0.87 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。2 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 9.77 g/dL（変化量：–0.62 g/dL，95% CI：–1.15～–0.09 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。プラセボ投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 2 mg 投与群と比較して低い値を示した。4 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 10.97 g/dL（変化量：0.38 g/dL, 95% CI: –0.10～0.85 g/dL）であり，ベースラインと同程度の値を示した。6 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 11.37 g/dL（変化量：0.89 g/dL，95% CI：0.47～1.31 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に上昇した。JTZ-951 の用量増加に伴いエンドポイントの Hb 濃度が上昇した。

表 2.7.6.14-8　　Hb 濃度の記述統計量（MBA3-3，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）			
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Week 0	ベースライン
プラセボ投与群 (N＝22)	例数	22	22	22	22
	平均値± 標準偏差	10.60 ± 0.60	10.50 ± 0.67	10.51 ± 0.79	10.54 ± 0.64
	95% CI	10.34 ～10.87	10.21 ～10.80	10.16 ～10.86	10.26 ～10.82
2 mg 投与群 (N＝19)	例数	19	19	19	19
	平均値± 標準偏差	10.52 ± 0.54	10.41 ± 0.57	10.24 ± 0.68	10.39 ± 0.50
	95% CI	10.26 ～10.77	10.13 ～10.68	9.92 ～10.57	10.15 ～10.63
4 mg 投与群 (N＝20)	例数	20	20	20	20
	平均値± 標準偏差	10.52 ± 0.71	10.62 ± 0.62	10.65 ± 0.68	10.59 ± 0.65
	95% CI	10.18 ～10.85	10.32 ～10.91	10.33 ～10.96	10.29 ～10.90
6 mg 投与群 (N＝21)	例数	21	21	21	21
	平均値± 標準偏差	10.50 ± 0.57	10.52 ± 0.69	10.41 ± 0.77	10.48 ± 0.60
	95% CI	10.24 ～10.76	10.20 ～10.83	10.06 ～10.76	10.20 ～10.75

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）						
		Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	エンドポイント
プラセボ投与群 (N＝22)	例数	22	22	20	21	21	19	22
	平均値± 標準偏差	10.44 ± 1.00	10.15 ± 1.00	9.85 ± 0.84	9.43 ± 0.93	9.20 ± 1.02	9.05 ± 0.93	9.27 ± 1.23
	95% CI	10.00 ～10.88	9.71 ～10.60	9.46 ～10.24	9.01 ～9.85	8.74 ～9.66	8.60 ～9.50	8.72 ～9.81
2 mg 投与群 (N＝19)	例数	19	19	17	18	18	17	19
	平均値± 標準偏差	10.11 ± 0.79	10.02 ± 0.79	9.92 ± 0.92	9.87 ± 1.19	9.81 ± 1.19	9.49 ± 1.02	9.77 ±1.15
	95% CI	9.73 ～10.48	9.64 ～10.40	9.45 ～10.40	9.27 ～10.46	9.22 ～10.40	8.97 ～10.02	9.21 ～10.32
4 mg 投与群 (N＝20)	例数	20	20	19	18	19	19	20
	平均値± 標準偏差	10.74 ± 0.71	10.94 ± 0.99	10.58 ± 0.77	10.65 ± 0.87	10.84 ± 0.95	10.82 ± 1.06	10.97 ± 1.15
	95% CI	10.41 ～11.07	10.47 ～11.40	10.21 ～10.95	10.22 ～11.08	10.38 ～11.30	10.31 ～11.33	10.43 ～11.51
6 mg 投与群 (N＝21)	例数	21	21	21	21	19	16	21
	平均値± 標準偏差	10.58 ± 0.77	10.88 ± 0.67	10.94 ± 0.79	11.29 ± 0.79	11.28 ± 1.00	11.24 ± 1.15	11.37 ± 1.02
	95% CI	10.23 ～10.93	10.58 ～11.18	10.58 ～11.30	10.93 ～11.65	10.80 ～11.76	10.63 ～11.85	10.90 ～11.83

ベースライン：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-8

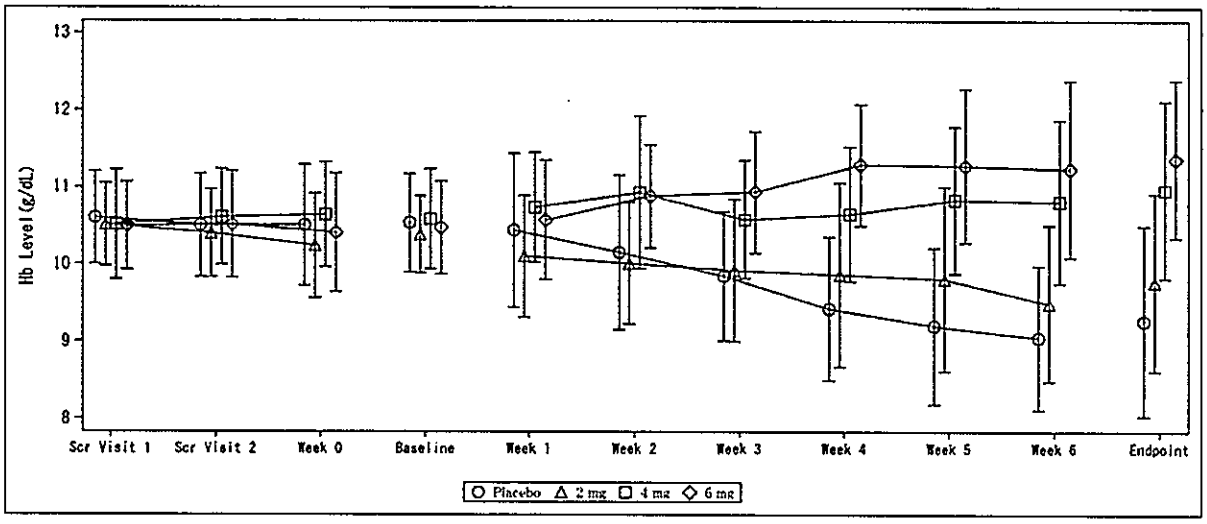


図 2.7.6.14-2　　Hb 濃度の推移図（MBA3-3，パート 1，FAS）

平均値±標準偏差
Baseline：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
Endpoint：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD5.3.5.1-3 図 11-1

2.7.6.14.4.4.2 各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率

パート 1 の FAS の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.14-9 に示した。

各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，プラセボ投与群と比較して JTZ-951 投与群の方が高い傾向を示した。

エンドポイントの Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，プラセボ投与群と比較して JTZ-951 投与群の方が高い傾向を示した。さらに，JTZ-951 投与群では，Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，2 mg 投与群と比較して 4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の方が高い傾向を示した。Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，4 mg 投与群と 6 mg 投与群では同程度であった。

表 2.7.6.14-9　Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA3-3，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量		Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	エンドポイント
プラセボ投与群 (N = 22)	例数		22	22	20	21	21	19	22
	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	達成例数	13	12	6	5	3	4	4
		達成率	59.1%	54.5%	30.0%	23.8%	14.3%	21.1%	18.2%
		95% CI	36.4% ～79.3%	32.2% ～75.6%	11.9% ～54.3%	8.2% ～47.2%	3.0% ～36.3%	6.1% ～45.6%	5.2% ～40.3%
2 mg 投与群 (N = 19)	例数		19	19	17	18	18	17	19
	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	達成例数	12	11	8	7	9	6	8
		達成率	63.2%	57.9%	47.1%	38.9%	50.0%	35.3%	42.1%
		95% CI	38.4% ～83.7%	33.5% ～79.7%	23.0% ～72.2%	17.3% ～64.3%	26.0% ～74.0%	14.2% ～61.7%	20.3% ～66.5%
4 mg 投与群 (N = 20)	例数		20	20	19	18	19	19	20
	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	達成例数	17	15	16	13	14	12	12
		達成率	85.0%	75.0%	84.2%	72.2%	73.7%	63.2%	60.0%
		95% CI	62.1% ～96.8%	50.9% ～91.3%	60.4% ～96.6%	46.5% ～90.3%	48.8% ～90.9%	38.4% ～83.7%	36.1% ～80.9%
6 mg 投与群 (N = 21)	例数		21	21	21	21	19	16	21
	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	達成例数	16	18	16	17	13	11	13
		達成率	76.2%	85.7%	76.2%	81.0%	68.4%	68.8%	61.9%
		95% CI	52.8% ～91.8%	63.7% ～97.0%	52.8% ～91.8%	58.1% ～94.6%	43.4% ～87.4%	41.3% ～89.0%	38.4% ～81.9%

エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-11

2.7.6.14.4.4.3 各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合

パート 1 の FAS の各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合を表 2.7.6.14-10 に示した。

治験薬投与開始後から Week 4 までは，いずれの群も Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合が徐々に低下した。Week 4 以降では，2 mg 投与群で 58.8%～61.1%，4 mg 投与群で 68.4%～88.9%，6 mg 投与群で 52.6%～61.9%の患者がベースライン±1.0 g/dL 以内の Hb 濃度を維持した。プラセボ投与群では，Week 4 以降に Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を維持した患者は 33.3%～42.9%であった。

表 2.7.6.14-10　各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合（MBA3-3，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量		Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6
プラセボ投与群（N＝22）	例数		22	22	20	21	21	19
	ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	21	19	13	9	7	7
		達成率	95.5%	86.4%	65.0%	42.9%	33.3%	36.8%
		95% CI	77.2%～99.9%	65.1%～97.1%	40.8%～84.6%	21.8%～66.0%	14.6%～57.0%	16.3%～61.6%
2 mg 投与群（N＝19）	例数		19	19	17	18	18	17
	ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	17	16	11	11	11	10
		達成率	89.5%	84.2%	64.7%	61.1%	61.1%	58.8%
		95% CI	66.9%～98.7%	60.4%～96.6%	38.3%～85.8%	35.7%～82.7%	35.7%～82.7%	32.9%～81.6%
4 mg 投与群（N＝20）	例数		20	20	19	18	19	19
	ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	20	19	17	16	13	13
		達成率	100%	95.0%	89.5%	88.9%	68.4%	68.4%
		95% CI	83.2%～100.0%	75.1%～99.9%	66.9%～98.7%	65.3%～98.6%	43.4%～87.4%	43.4%～87.4%
6 mg 投与群（N＝21）	例数		21	21	21	21	19	16
	ベースライン±1.0 g/dL 以内	達成例数	20	20	17	13	10	9
		達成率	95.2%	95.2%	81.0%	61.9%	52.6%	56.3%
		95% CI	76.2%～99.9%	76.2%～99.9%	58.1%～94.6%	38.4%～81.9%	28.9%～75.6%	29.9%～80.2%

Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-12

2.7.6.14.4.5 パート 1 のその他の有効性評価項目

パート 1 の FAS で赤血球関連パラメータの推移を評価した。

治験薬投与開始後，プラセボ投与群及び 2 mg 投与群では Ret 数，Ht 値又は RBC 数の減少傾向が認められた。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では Ret 数，Ht 値又は RBC 数の増加傾向が認められた（「CTD5.3.5.1-3 図 11-3，図 11-4，図 11-5」参照）。いずれの投与群でも，MCV，MCH 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.14.4.6 パート 1 の開鍵後の追加解析

2.7.6.14.4.6.1 Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合に対する傾向検定

パート 1 の FAS のエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合に対する傾向検定の結果を表 2.7.6.14-11 に示した。

Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合に対する傾向検定で対比を（−1，1，1，1）として解析したところ，統計学的有意差を確認した（p＝0.0118）。

表 2.7.6.14-11　エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合に対する傾向検定（MBA3-3，パート 1，FAS）

記述統計量		プラセボ投与群 (N = 22)	2 mg 投与群 (N = 19)	4 mg 投与群 (N = 20)	6 mg 投与群 (N = 21)
ベースライン ±1.0 g/dL 以内	達成例数	6	12	12	11
	達成率	27.3%	63.2%	60.0%	52.4%
	傾向検定*1 p 値（対比：−1，1，1，1）	0.0118			

*1：Fisher's exact test，有意水準：片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-25

2.7.6.14.4.6.2 投与終了評価時の Hb 濃度を用いた共分散分析

パート 1 の FAS の投与終了評価時の Hb 濃度を用いた共分散分析の結果を表 2.7.6.14-12 に示した。

4 mg 投与群及び 6 mg 投与群のプラセボ投与群に対する Hb 濃度の最小二乗平均の差に統計学的有意差を確認した（2 mg 投与群：p = 0.0512，4 mg 投与群：p < 0.0001，6 mg 投与群：p < 0.0001）。

表 2.7.6.14-12　投与終了評価時の Hb 濃度を用いた共分散分析（MBA3-3，パート 1，FAS）

記述統計量		プラセボ投与群 (N = 22)	2 mg 投与群 (N = 19)	4 mg 投与群 (N = 20)	6 mg 投与群 (N = 21)
投与終了評価時の Hb 濃度	推定値	9.12	9.77	10.88	11.43
	95% CI	8.68～9.57	9.30～10.25	10.41～11.34	10.97～11.88
投与終了評価時の Hb 濃度のプラセボ投与群に対する差	最小二乗平均	--	0.65	1.75	2.30
	95% CI	--	0.00～1.30	1.11～2.40	1.67～2.94
	p 値（片側）*1	--	0.0512	<0.0001	<0.0001

*1：共分散分析，応答変数：EOT の Hb 濃度，固定効果：投与群，共変量：Hb 濃度ベースライン値，有意水準：片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-26

2.7.6.14.5 有効性の評価（パート 2）

2.7.6.14.5.1 解析したデータセット

パート 2 移行被験者の有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.14-13 に示した。

治験薬が継続投与された 63 名すべてを FAS として採用した。

表 2.7.6.14-13　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

投与群	治験薬継続投与開始被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
パート 2 全体	63	63	0	55	8
プラセボ開始群	16	16	0 〔理由〕 --	12	4 〔理由〕*1 Ext Week 24 の評価（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：4 併用禁止療法違反：1
2 mg 開始群	15	15	0 〔理由〕 --	14	1 〔理由〕 Ext Week 24 の評価（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：1
4 mg 開始群	19	19	0 〔理由〕 --	18	1 〔理由〕 Ext Week 24 の評価（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：1
6 mg 開始群	13	13	0 〔理由〕 --	11	2 〔理由〕 Ext Week 24 の評価（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：2

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-27

2.7.6.14.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.14.5.2.1 被験者背景

パート 2 移行被験者の FAS の被験者背景を表 2.7.6.14-14，前観察期の ESA の使用状況を表 2.7.6.14-15，前観察期の ESA 投与量を表 2.7.6.14-16，経口鉄剤の使用状況を表 2.7.6.14-17 に示した。

FAS の被験者背景，前観察期の ESA の使用状況及び前観察期の ESA 投与量及び経口鉄剤の使用状況に特筆すべき事項はなかった。

表 2.7.6.14-14　被験者背景（MBA3-3，パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）		パート 2 全体 (N = 63)	プラセボ 開始群 (N = 16)	JTZ-951 開始群 (N = 47)	2 mg 開始群 (N = 15)	4 mg 開始群 (N = 19)	6 mg 開始群 (N = 13)
年齢（歳）	平均値 ±標準偏差	62.8 ± 11.0	63.8 ± 11.6	62.5 ± 10.9	60.1 ± 8.0	66.2 ± 9.5	59.8 ± 14.3
性別	男性	47 (74.6%)	11 (68.8%)	36 (76.6%)	12 (80.0%)	13 (68.4%)	11 (84.6%)
	女性	16 (25.4%)	5 (31.3%)	11 (23.4%)	3 (20.0%)	6 (31.6%)	2 (15.4%)
閉経［女性のみ］	閉経前	2 (12.5%)	1 (20.0%)	1 (9.1%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)
	閉経後	14 (87.5%)	4 (80.0%)	10 (90.9%)	2 (66.7%)	6 (100%)	2 (100%)
体重（kg）	平均値 ±標準偏差	61.50 ± 11.99	57.44 ± 9.72	62.89 ± 12.47	65.72 ± 14.44	59.42 ± 11.01	64.68 ± 11.74
ドライウエイト（kg）	平均値 ±標準偏差	58.47 ± 11.49	54.85 ± 9.10	59.70 ± 12.04	62.11 ± 14.04	56.59 ± 10.85	61.45 ± 11.11
BMI[*1] (kg/m^2)	平均値 ±標準偏差	22.08 ± 3.76	21.05 ± 2.50	22.44 ± 4.07	23.15 ± 4.82	21.93 ± 3.57	22.35 ± 4.01
収縮期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	151.7 ± 22.2	148.9 ± 13.0	152.7 ± 24.6	155.9 ± 27.8	144.3 ± 23.7	161.2 ± 19.7
拡張期血圧（mmHg）	平均値 ±標準偏差	83.0 ± 12.5	82.9 ± 11.6	83.0 ± 12.9	87.5 ± 13.4	78.0 ± 12.4	85.0 ± 11.2
脈拍数（回/min）	平均値 ±標準偏差	74.5 ± 10.9	71.7 ± 10.6	75.4 ± 10.9	73.7 ± 12.8	76.5 ± 11.4	75.8 ± 8.2
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	26 (41.3%)	3 (18.8%)	23 (48.9%)	8 (53.3%)	12 (63.2%)	3 (23.1%)
	糖尿病性腎症	14 (22.2%)	1 (6.3%)	13 (27.7%)	3 (20.0%)	5 (26.3%)	5 (38.5%)
	腎硬化症	11 (17.5%)	5 (31.3%)	6 (12.8%)	2 (13.3%)	0 (0%)	4 (30.8%)
	他	12 (19.0%)	7 (43.8%)	5 (10.6%)	2 (13.3%)	2 (10.5%)	1 (7.7%)
血液透析歴（年）	平均値 ±標準偏差	9.16 ± 6.81	9.15 ± 6.56	9.16 ± 6.96	6.98 ± 5.56	10.43 ± 7.52	9.85 ± 7.46
	＜1	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (2.1%)	1 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)
	1≦～＜10	38 (60.3%)	9 (56.3%)	29 (61.7%)	10 (66.7%)	11 (57.9%)	8 (61.5%)
	10≦	24 (38.1%)	7 (43.8%)	17 (36.2%)	4 (26.7%)	8 (42.1%)	5 (38.5%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：ドライウエイトを用いて算出
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-28

表 2.7.6.14-15　前観察期の ESA 使用状況（MBA3-3，パート 2 移行被験者，FAS）

項目		パート 2 全体 (N = 63)	プラセボ 開始群 (N = 16)	JTZ-951 開始群 (N = 47)	2 mg 開始群 (N = 15)	4 mg 開始群 (N = 19)	6 mg 開始群 (N = 13)
rHuEPO*1	有	30 (47.6%)	7 (43.8%)	23 (48.9%)	8 (53.3%)	9 (47.4%)	6 (46.2%)
	無	33 (52.4%)	9 (56.3%)	24 (51.1%)	7 (46.7%)	10 (52.6%)	7 (53.8%)
ダルベポエチン アルファ	有	29 (46.0%)	7 (43.8%)	22 (46.8%)	7 (46.7%)	9 (47.4%)	6 (46.2%)
	無	34 (54.0%)	9 (56.3%)	25 (53.2%)	8 (53.3%)	10 (52.6%)	7 (53.8%)
エポエチン ベータ ペゴル	有	4 (6.3%)	2 (12.5%)	2 (4.3%)	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (7.7%)
	無	59 (93.7%)	14 (87.5%)	45 (95.7%)	15 (100%)	18 (94.7%)	12 (92.3%)

例数（%）
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-29

表 2.7.6.14-16　前観察期の ESA 投与量（MBA3-3，パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）			パート 2 全体 (N = 63)	プラセボ 開始群 (N = 16)	JTZ-951 開始群 (N = 47)	2 mg 開始群 (N = 15)	4 mg 開始群 (N = 19)	6 mg 開始群 (N = 13)
rHuEPO*1	例数		30	7	23	8	9	6
	投与量*2 (IU/週)	平均値 ±標準偏差	3825.0 ± 2124.5	2892.9 ± 1463.9	4108.7 ± 2237.1	4875.0 ± 1922.6	4166.7 ± 2681.0	3000.0 ± 1710.3
		＜4500	17 (56.7%)	6 (85.7%)	11 (47.8%)	2 (25.0%)	5 (55.6%)	4 (66.7%)
		4500≦	13 (43.3%)	1 (14.3%)	12 (52.2%)	6 (75.0%)	4 (44.4%)	2 (33.3%)
ダルベポエチン アルファ	例数		29	7	22	7	9	6
	投与量*2 (μg/週)	平均値 ±標準偏差	14.2 ± 9.0	13.2 ± 5.1	14.5 ± 10.0	14.6 ± 11.4	11.7 ± 5.6	18.8 ± 13.2
		＜20	22 (75.9%)	5 (71.4%)	17 (77.3%)	6 (85.7%)	7 (77.8%)	4 (66.7%)
		20≦	7 (24.1%)	2 (28.6%)	5 (22.7%)	1 (14.3%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)
エポエチン ベータ ペゴル	例数		4	2	2	0	1	1
	投与量*2 (μg/4 週)	平均値 ±標準偏差	75.0 ± 28.9	75.0	75.0	--	100.0	50.0
		＜150	4 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	--	1 (100%)	1 (100%)
		150≦	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	--	0 (0%)	0 (0%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*2：カテゴリ集計時は，ESA それぞれの使用例数を分母にして割合を算出
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-30

表 2.7.6.14-17　経口鉄剤の使用状況（MBA3-3，パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）		パート 2 全体 (N = 63)	プラセボ 開始群 (N = 16)	JTZ-951 開始群 (N = 47)	2 mg 開始群 (N = 15)	4 mg 開始群 (N = 19)	6 mg 開始群 (N = 13)
経口鉄剤の使用状況	有	3 (4.8%)	2 (12.5%)	1 (2.1%)	1 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)
	無	60 (95.2%)	14 (87.5%)	46 (97.9%)	14 (93.3%)	19 (100%)	13 (100%)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-31

2.7.6.14.5.2.2 有効性評価項目のベースライン値

パート 2 の Hb 濃度のベースラインは Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値とした。パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度のベースラインを表 2.7.6.14-18 に示した。

パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度のベースラインの平均値は 10.48 g/dL であった。

表 2.7.6.14-18　Hb 濃度のベースライン（MBA3-3，パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）	記述統計量	パート 2 全体 (N = 63)	プラセボ 開始群 (N = 16)	2 mg 開始群 (N = 15)	4 mg 開始群 (N = 19)	6 mg 開始群 (N = 13)
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 ±標準偏差	10.48 ± 0.58	10.55 ± 0.63	10.42 ± 0.52	10.55 ± 0.63	10.35 ± 0.53
	＜8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	8≦～＜10	17 (27.0%)	5 (31.3%)	4 (26.7%)	4 (21.1%)	4 (30.8%)
	10≦～＜11	33 (52.4%)	7 (43.8%)	9 (60.0%)	10 (52.6%)	7 (53.8%)
	11≦～≦12	13 (20.6%)	4 (25.0%)	2 (13.3%)	5 (26.3%)	2 (15.4%)
	12＜～＜13	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	13≦	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-32

2.7.6.14.5.3 パート 2 の有効性評価項目

2.7.6.14.5.3.1 各観察日の Hb 濃度の検査値

パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.14-19，Hb 濃度の推移図を図 2.7.6.14-3，Hb 濃度のカテゴリ集計を図 2.7.6.14-4 に示した。

パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度は Week 6 が 10.14 g/dL（95% CI：9.85～10.43 g/dL），EOT（投与終了時評価）が 10.49 g/dL（95% CI：10.24～10.74 g/dL）であった。継続投与開始後の Hb 濃度は 10～12 g/dL の範囲を推移した。

表 2.7.6.14-19　Hb 濃度の記述統計量（MBA3-3，パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）								
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Week 0	ベースライン	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5
パート 2 全体 (N = 63)	例数	--	--	--	63	--	--	--	--	--
	平均値 ±標準偏差	--	--	--	10.48 ± 0.58	--	--	--	--	--
	95% CI	--	--	--	10.33 ～10.62	--	--	--	--	--

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）									
		Week 6	Ext Week 2	Ext Week 4	Ext Week 8	Ext Week 12	Ext Week 16	Ext Week 20	Ext Week 24	EOT	Ext F-up Visit
パート 2 全体 (N = 63)	例数	63	63	62	59	58	56	56	55	63	55
	平均値 ±標準偏差	10.14 ± 1.16	10.10 ± 1.23	10.39 ± 1.22	10.58 ± 1.07	10.80 ± 1.03	10.97 ± 0.83	10.85 ± 0.90	10.63 ± 0.93	10.49 ± 1.00	10.09 ± 1.08
	95% CI	9.85 ～10.43	9.79 ～10.41	10.07 ～10.70	10.31 ～10.86	10.53 ～11.07	10.75 ～11.20	10.61 ～11.09	10.38 ～10.88	10.24 ～10.74	9.80 ～10.38

Week 0～Week 6：初期投与期（パート 1），Week 6～Ext Week 24：継続投与期（パート 2）
ベースライン：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-33

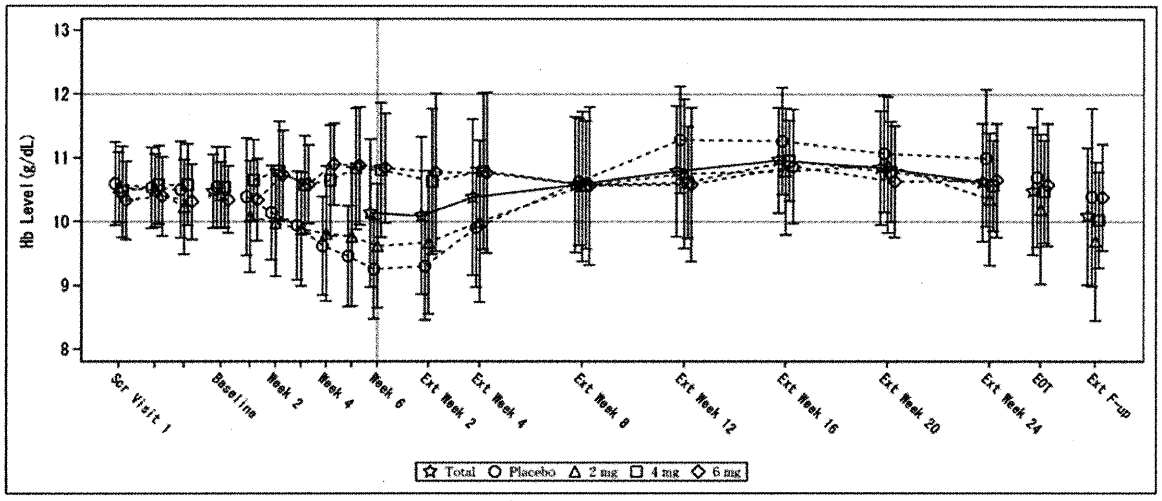


図 2.7.6.14-3　　Hb 濃度の推移図（MBA3-3，パート 2 移行被験者，FAS）

Total：パート 2 移行被験者全体
平均値±標準偏差
Baseline：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
EOT：投与終了時評価
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-3 図 11-7

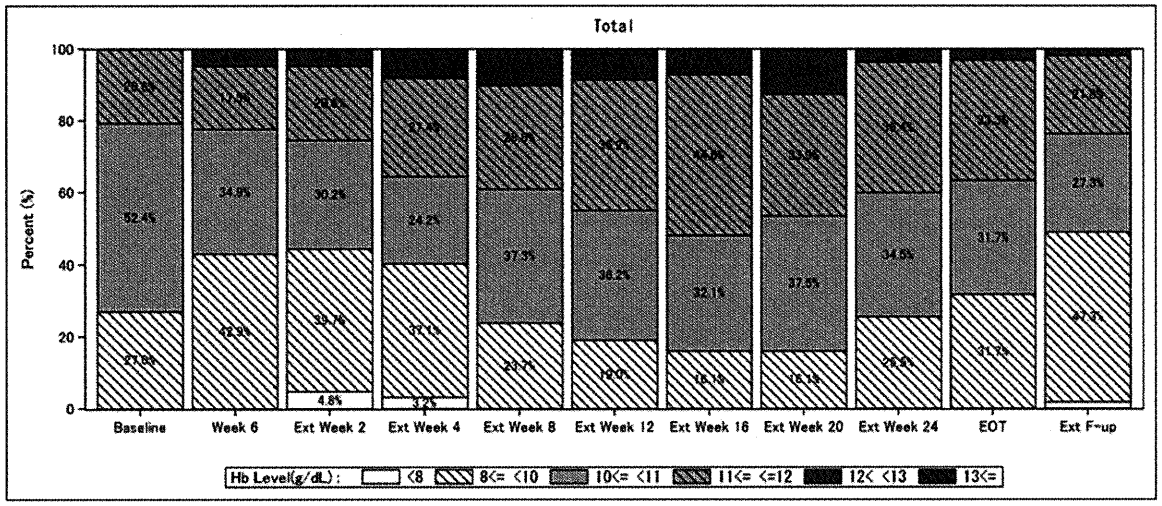


図 2.7.6.14-4　　Hb 濃度のカテゴリ集計（MBA3-3，パート 2 移行被験者全体，FAS）

Baseline：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
EOT：投与終了時評価
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-3 図 11-8

2.7.6.14.5.3.2 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率

パート 2 移行被験者の FAS の各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率を表

2.7.6.14-20 に示した。

パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率は，Week 6 が 52.4%（95% CI：39.4%～65.1%），Ext Week 24 が 70.9%（95% CI：57.1%～82.4%）であった。治験薬継続投与開始後に Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率の上昇傾向が認められた。EOT の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率は 65.1%（95% CI：52.0%～76.7%）であった。

表 2.7.6.14-20　継続投与開始後の各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率（MBA3-3，パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	期間	例数	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下		
			維持例数	維持率	95% CI
パート 2 全体 (N = 63)	Week 6	63	33	52.4%	39.4%～65.1%
	Ext Week 2	63	32	50.8%	37.9%～63.6%
	Ext Week 4	62	32	51.6%	38.6%～64.5%
	Ext Week 8	59	39	66.1%	52.6%～77.9%
	Ext Week 12	58	42	72.4%	59.1%～83.3%
	Ext Week 16	56	43	76.8%	63.6%～87.0%
	Ext Week 20	56	40	71.4%	57.8%～82.7%
	Ext Week 24	55	39	70.9%	57.1%～82.4%
	EOT	63	41	65.1%	52.0%～76.7%
	Ext F-up Visit	55	27	49.1%	35.4%～62.9%

EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-35

2.7.6.14.5.3.3 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量，服薬量及び服薬率

パート 2 移行被験者の FAS の継続投与開始後の処方量，服薬量及び服薬率を表 2.7.6.14-21 に，継続投与開始後の処方量のカテゴリの推移を図 2.7.6.14-5 に示した。

パート 2 移行被験者全体の Week 6 から Ext Week 2 の平均処方量は 3.84 mg/日，Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 4.38 mg/日，Week 6～EOT の平均処方量は 4.30 mg/日であった。

パート 2 移行被験者全体の継続投与開始後の治験期間を通しての服薬率は 97.91%であり，コンプライアンスは良好であった。

表 2.7.6.14-21　継続投与開始後の処方量，服薬量及び服薬率
（MBA3-3，パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	期間	例数	処方量（mg/日）	服薬量（mg/日）	服薬率（%）
パート 2 全体 (N = 63)	Week 6～Ext Week 2	63	3.84 ± 0.54	3.83 ± 0.55	99.61 ± 1.80
	Ext Week 2～Ext Week 4	63	3.88 ± 0.64	3.84 ± 0.66	98.89 ± 4.32
	Ext Week 4～Ext Week 8	61	4.33 ± 1.33	4.24 ± 1.33	97.90 ± 5.37
	Ext Week 8～Ext Week 12	58	4.62 ± 1.92	4.55 ± 1.90	98.49 ± 4.26
	Ext Week 12～Ext Week 16	57	4.37 ± 2.00	4.28 ± 2.00	97.85 ± 7.36
	Ext Week 16～Ext Week 20	56	4.28 ± 2.04	4.23 ± 2.04	98.53 ± 3.45
	Ext Week 20～Ext Week 24	56	4.38 ± 1.98	4.22 ± 2.00	97.02 ± 12.65
	Week 6～EOT	63	4.30 ± 1.42	4.21 ± 1.39	97.91 ± 3.86

平均値±標準偏差，EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-36

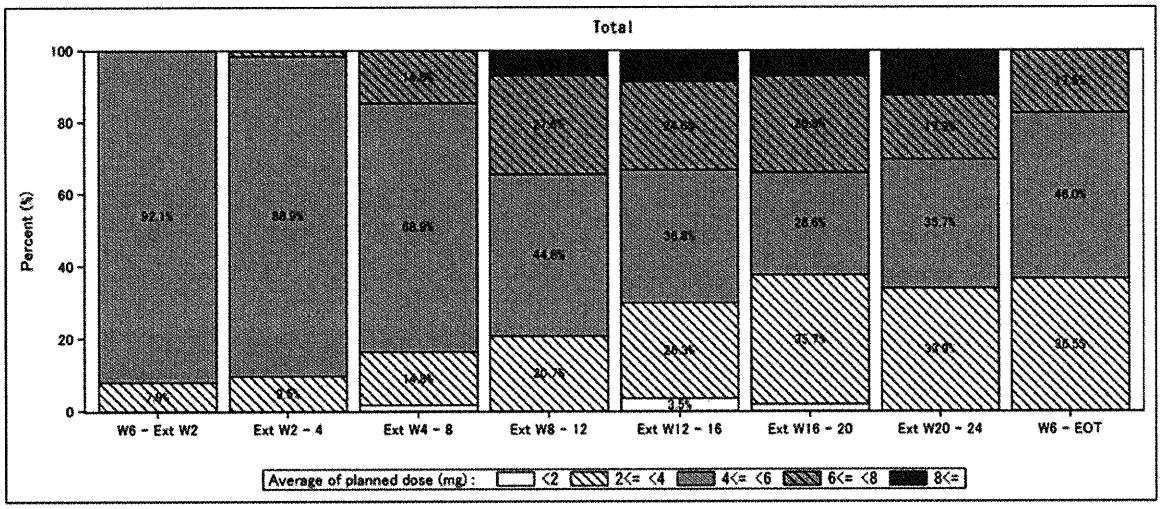


図 2.7.6.14-5　継続投与開始後の処方量のカテゴリの推移
（MBA3-3，パート 2 移行被験者全体，FAS）

W6 - Ext W2：Week 6～Ext Week 2
Ext W2 - 4：Ext Week 2～Ext Week 4
Ext W4 - 8：Ext Week 4～Ext Week 8
Ext W8 - 12：Ext Week 8～Ext Week 12
Ext W12 - 16：Ext Week 12～Ext Week 16
Ext W16 - 20：Ext Week 16～Ext Week 20
Ext W20 - 24：Ext Week 20～Ext Week 24
W6 - EOT：Week 6～投与終了時評価
8<=：処方量は，いずれの被験者も 8 mg/日
Source：CTD5.3.5.1-3 図 11-9

2.7.6.14.5.3.4 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数

パート 2 移行被験者全体の FAS（63 名）で処方量を変更しなかった被験者は 27.0%（17 名）であった。処方量を変更した被験者は 73.0%（46 名）であった。処方量変更回数が 1 回の被験者は 22.2%（14 名），2 回の被験者は 30.2%（19 名），3 回の被験者は 12.7%（8 名），4 回以上の被験者は 7.9%（5 名）であった。

2.7.6.14.5.3.5 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値及び鉄剤の使用状況

治験薬継続投与開始後の FAS で，パート 2 移行被験者全体の Ret 数に一時的な増加傾向が認められた。Ht 値及び RBC 数に増加傾向が認められた（「CTD5.3.5.1-3 図 11-11，図 11-12，図 11-13」参照）。MCV，MCH 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。

パート 2 移行被験者全体（63 名）のうち，7.9%（5 名）が経口鉄剤を使用した。パート 2 移行被験者全体（63 名）のうち，25.4%（16 名）が継続投与開始後に静注鉄剤を使用した。パート 2 を通しての静注鉄剤の平均使用量は 430.0 mg であった。

2.7.6.14.5.4 パート 2 の探索的解析

2.7.6.14.5.4.1 Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

パート 2 移行被験者全体の FAS の Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 10.82 g/dL（95% CI：10.60～11.03 g/dL）であった。

2.7.6.14.5.4.2 Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

パート 2 移行被験者全体の FAS の Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 10.74 g/dL（95% CI：10.51～10.97 g/dL）であった。

2.7.6.14.6 薬物動態の評価

パート 1（JTZ-951 投与群では 2 mg，4 mg 又は 6 mg の固定用量を投与）で，JTZ-951 の血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した（「CTD5.3.5.1-3 図 11-15」参照）。

パート 2 移行被験者で，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度が認められた。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した（「CTD5.3.5.1-3 図 11-16」参照）。

2.7.6.14.7 安全性の評価（パート 1）

2.7.6.14.7.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

パート 1 の安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.14-22 に示した。

プラセボ投与群 22 名，2 mg 投与群 21 名，4 mg 投与群 20 名，6 mg 投与群 22 名の合計 85 名に治験薬が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.14-22　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA3-3，パート 1）

投与群	曝露期間（日）				
	<7	7≦～<14	14≦～<28	28≦～<42	42≦
プラセボ投与群 (N = 22)	0 (0%)	1 (4.5%)	0 (0%)	7 (31.8%)	14 (63.6%)
2 mg 投与群 (N = 21)	2 (9.5%)	0 (0%)	1 (4.8%)	8 (38.1%)	10 (47.6%)
4 mg 投与群 (N = 20)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	17 (85.0%)
6 mg 投与群 (N = 22)	1 (4.5%)	0 (0%)	2 (9.1%)	8 (36.4%)	11 (50.0%)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-1

2.7.6.14.7.2 有害事象

2.7.6.14.7.2.1 有害事象の簡潔な要約

パート 1 の有害事象の要約を表 2.7.6.14-23 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 6 mg 投与群 22 名中 1 名（4.5%）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）はプラセボ投与群 22 名中 1 名（4.5%），2 mg 投与群 21 名中 1 名（4.8%）に認められた。

有害事象はプラセボ投与群 22 名中 14 名（63.6%），2 mg 投与群 21 名中 7 名（33.3%），4 mg 投与群 20 名中 12 名（60.0%），6 mg 投与群 22 名中 12 名（54.5%）に認められた。高度と判定された有害事象は認められなかった。

副作用はプラセボ投与群 22 名中 4 名（18.2%），2 mg 投与群 21 名中 2 名（9.5%），4 mg 投与群 20 名中 1 名（5.0%），6 mg 投与群 22 名中 2 名（9.1%）に認められた。

表 2.7.6.14-23　有害事象の要約（MBA3-3，パート 1）

項目	プラセボ投与群 (N = 22)		2 mg 投与群 (N = 21)		4 mg 投与群 (N = 20)		6 mg 投与群 (N = 22)		JTZ-951 合計 (N = 63)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	14	63.6	7	33.3	12	60.0	12	54.5	31	49.2
高度な有害事象	0		0		0		0		0	
副作用	4	18.2	2	9.5	1	5.0	2	9.1	5	7.9
重篤な有害事象*1	0		0		0		1	4.5	1	1.6
重篤な副作用*1	0		0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0		0	
有害事象による中止*2	1	4.5	1	4.8	0		0		1	1.6

*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-2

2.7.6.14.7.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

パート 1 の有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-23 に示した。

有害事象はプラセボ投与群 22 名中 14 名（63.6%）に 23 件，2 mg 投与群 21 名中 7 名（33.3%）に 13 件，4 mg 投与群 20 名中 12 名（60.0%）に 20 件，6 mg 投与群 22 名中 12 名（54.5%）に 17 件発現した。

JTZ-951 が投与された 63 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 5%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 10 名（15.9%）に 11 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 7 名（11.1%）に 10 件，「胃腸障害」が 7 名（11.1%）に 9 件，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」がそれぞれ 5 名（7.9%）に 5 件であった。

プラセボ投与群で 5%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 6 名（27.3%）に 7 件，「胃腸障害」が 4 名（18.2%）に 6 件，「皮膚および皮下組織障害」が 3 名（13.6%）に 3 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 2 名（9.1%）に 2 件であった。

2.7.6.14.7.2.3 有害事象の重症度

パート 1 で高度と判定された有害事象は認められなかった。

中等度の有害事象は，4 mg 投与群で肺炎が 1 名（5.0%），6 mg 投与群で網膜動脈閉塞，大脳基底核梗塞，高血圧が各 1 名（4.5%）に認められた。

2.7.6.14.7.2.4 発現頻度順の有害事象

パート 1 の発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）を表 2.7.6.14-24 に示した。

JTZ-951 が投与された 63 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 8 名（12.7%），口腔咽頭痛，便秘が各 3 名（4.8%），シャント閉塞，シャント狭窄，下痢，接触性皮膚炎が各 2 名（3.2%）であった。

JTZ-951 の各群で 2 名以上に発現した有害事象は，2 mg 投与群で鼻咽頭炎，便秘が各 2 名（9.5%），4 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（15.0%），下痢が 2 名（10.0%），6 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（13.6%）であった。

プラセボ投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 3 名（13.6%）であった。

いずれの投与群でも，鼻咽頭炎の発現頻度が最も高かった。

表 2.7.6.14-24　発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）（MBA3-3，パート 1）

有害事象名 (MedDRA/JV.18.0) PT	プラセボ 投与群 (N = 22)		2 mg 投与群 (N = 21)		4 mg 投与群 (N = 20)		6 mg 投与群 (N = 22)		JTZ-951 合計 (N = 63)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	3	13.6	2	9.5	3	15.0	3	13.6	8	12.7
口腔咽頭痛	1	4.5	1	4.8	1	5.0	1	4.5	3	4.8
便秘	1	4.5	2	9.5	1	5.0	0		3	4.8
シャント閉塞	0		0		1	5.0	1	4.5	2	3.2
シャント狭窄	0		1	4.8	0		1	4.5	2	3.2
下痢	0		0		2	10.0	0		2	3.2
接触性皮膚炎	0		1	4.8	1	5.0	0		2	3.2

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-4

2.7.6.14.7.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

パート 1 の副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.14-25 に示した。

副作用はプラセボ投与群 22 名中 4 名（18.2%）に 4 件，2 mg 投与群 21 名中 2 名（9.5%）に 2 件，4 mg 投与群 20 名中 1 名（5.0%）に 1 件，6 mg 投与群 22 名中 2 名（9.1%）に 2 件発現した。

パート 1 で高度又は中等度と判定された副作用は認められなかった。

パート 1 で JTZ-951 の各群及び JTZ-951 が投与された 63 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

プラセボ投与群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.6.14-25　副作用の発現例数及び発現件数（MBA3-3，パート 1）

副作用名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	プラセボ投与群 (N = 22)			2 mg 投与群 (N = 21)			4 mg 投与群 (N = 20)			6 mg 投与群 (N = 22)			JTZ-951 合計 (N = 63)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	4	4	18.2	2	2	9.5	1	1	5.0	2	2	9.1	5	5	7.9
胃腸障害	2	2	9.1	1	1	4.8	0	0	0	0	0	0	1	1	1.6
悪心	1	1	4.5	1	1	4.8							1	1	1.6
口腔内不快感	1	1	4.5												
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4.5	1	1	1.6
シャント閉塞										1	1	4.5	1	1	1.6
臨床検査	1	1	4.5	0	0	0	0	0	0	1	1	4.5	1	1	1.6
フィブリン D ダイマー増加										1	1	4.5	1	1	1.6
肝酵素上昇	1	1	4.5												
神経系障害	1	1	4.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1	1	4.5												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	1	4.8	0	0	0	0	0	0	1	1	1.6
肺腫瘤				1	1	4.8							1	1	1.6
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1	1	5.0	0	0	0	1	1	1.6
そう痒症							1	1	5.0				1	1	1.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-5

2.7.6.14.7.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

パート 1 で死亡は認められなかった。

パート 1 のその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.14-26，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-3 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.14-27 に示した。

重篤な有害事象は，6 mg 投与群 22 名中 1 名（4.5%）に大脳基底核梗塞が 1 件及び網膜動脈閉塞が 1 件認められた。いずれも因果関係は関連なしと判断された。本被験者は大脳基底核梗塞により治験薬の投与を中止した。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象は，2 mg 投与群で悪心が 1 名（4.8%），プラセボ投与群で脳梗塞が 1 名（4.5%）に認められた。これらの有害事象は副作用と判断された。

表 2.7.6.14-26　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA3-3，パート 1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/72 歳）	6 mg 投与群	大脳基底核梗塞	34	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	16
		網膜動脈閉塞	55	中等度	関連なし	非該当*1	有	未回復	–*2

*1：治験薬投与中止後の発現
*2：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-6

表 2.7.6.14-27　他の重要な有害事象一覧表（MBA3-3，パート 1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/55 歳）	2 mg 投与群	悪心	4	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	14
[redacted]（男性/46 歳）	プラセボ投与群	脳梗塞	40	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	8

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-7

2.7.6.14.7.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，パート 1 の臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.14-28 に示した。各群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は，プラセボ投与群の 22 名中では，リンパ球減少が 4 名（18.2%），無機リン増加，D ダイマー増加が各 2 名（9.1%）であった。2 mg 投与群の 21 名中では，リンパ球減少，無機リン増加及び D ダイマー増加が各 2 名（9.5%）であった。6 mg 投与群の 22 名中では，無機リン増加が 5 名（22.7%），リンパ球減少が 3 名（13.6%），D ダイマー増加が 2 名（9.1%）であった。

パート 1 では血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.14-28　臨床検査異常値の発現例数（MBA3-3，パート 1）

項目	方向	プラセボ投与群 (N = 22)		2 mg 投与群 (N = 21)		4 mg 投与群 (N = 20)		6 mg 投与群 (N = 22)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
血小板数	減少	0		1	4.8	1	5.0	0	
白血球数	増加	1	4.5	0		0		0	
リンパ球	減少	4	18.2	2	9.5	1	5.0	3	13.6
好酸球	増加	0		0		0		1	4.5
中性脂肪	増加	0		0		1	5.0	0	
γ-GTP	増加	1	4.5	0		0		0	
ALP	増加	1	4.5	0		0		0	
BUN	増加	1	4.5	0		0		1	4.5
クレアチニン	増加	0		1	4.8	0		0	
Ca	減少	0		0		0		1	4.5
無機リン	増加	2	9.1	2	9.5	1	5.0	5	22.7
K	増加	1	4.5	0		0		0	
CRP 定量	増加	2	9.1	0		1	5.0	0	
D ダイマー	増加	2	9.1	2	9.5	1	5.0	2	9.1

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-8

2.7.6.14.7.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，パート 1 のバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.14-29 に示した。各群で 2 名以上に異常値を認めたバイタルサインの項目は，プラセボ投与群の 22 名中では，体温減少が 2 名（9.1%）であった。4 mg 投与群の 20 名中では，収縮期血圧増加が 4 名（20.0%），体温減少が 3 名（15.0%）であった。6 mg 投与群の 22 名中では，収縮期血圧増加が 5 名（22.7%），拡張期血圧増加が 3 名（13.6%），体温減少が 2 名（9.1%）であった。

パート 1 では収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.14-29　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-3，パート 1）

項目	方向	プラセボ投与群 (N = 22)		2 mg 投与群 (N = 21)		4 mg 投与群 (N = 20)		6 mg 投与群 (N = 22)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
収縮期血圧	増加	0		1	4.8	4	20.0	5	22.7
拡張期血圧	減少	0		0		1	5.0	0	
拡張期血圧	増加	1	4.5	1	4.8	0		3	13.6
体温	減少	2	9.1	1	4.8	3	15.0	2	9.1

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-9

2.7.6.14.7.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

標準 12 誘導心電図の異常がいずれの投与群でも散見されたものの，パート 1 で JTZ-951 の用量増加に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

胸部 X 線検査の異常がいずれの投与群でも散見されたものの，パート 1 で JTZ-951 の用量増加に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

パート 1 で治験を終了又は中止した被験者のみ，パート 1 の JTZ-951 投与終了後の眼底検査を実施した。有害事象として 2 mg 投与群 21 名中 1 名（4.8%）に認められた網膜出血，6 mg 投与群 22 名中 1 名（4.5%）に認められた網膜動脈閉塞を除き，パート 1 で治験を終了又は中止した被験者で眼底検査に臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.14.8 安全性の評価（パート 2）

2.7.6.14.8.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

2.7.6.14.8.1.1 JTZ-951 が投与された被験者数及び期間

JTZ-951 開始群はパート 1 からパート 2 を通した期間の安全性を評価した。プラセボ開始群は JTZ-951 の投与を開始したパート 2 の安全性を評価した。安全性解析対象集団で JTZ-951 が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.14-30 に示した。

プラセボ開始群 16 名，JTZ-951 開始群 47 名の合計 63 名に JTZ-951 が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.14-30　JTZ-951 が投与された被験者数及び期間（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

投与群	曝露期間（日）							
	<14	14≦～<28	28≦～<42	42≦～<84	84≦～<126	126≦～<168	168≦～<210	210≦
パート 2 全体 (N = 63)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.2%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	11 (17.5%)	32 (50.8%)	14 (22.2%)
プラセボ開始群 (N = 16)	0 (0%)	0 (0%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0 (0%)	10 (62.5%)	3 (18.8%)	
JTZ-951 開始群 (N = 47)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	29 (61.7%)	14 (29.8%)

例数（%）
JTZ-951 開始群はパート 1 の投与期間を含む
プラセボ開始群はパート 2 の JTZ-951 の投与期間を集計
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-10

2.7.6.14.8.1.2 JTZ-951 服薬量

パート 2 移行被験者の JTZ-951 服薬量を表 2.7.6.14-31 に示した。

パート 2 移行被験者全体（63 名）の Week 6～EOT の服薬量の分布は，2 mg/日未満が 4.8%（3 名），2 mg/日≦～<4 mg/日が 42.9%（27 名），4 mg/日≦～<6 mg/日が 38.1%（24 名），6 mg/日≦～<8 mg/日が 14.3%（9 名）であり，平均服薬量は 4.21 mg/日であった。

パート 2 移行被験者全体（63 名）で，JTZ-951 服薬量の分布が 8 mg/日となった被験者の割合は，Ext Week 8～Ext Week 12 が 5.2%（58 名中 3 名），Ext Week 12～Ext Week 16 が 8.8%（57 名中 5 名），Ext Week 16～Ext Week 20 が 5.4%（56 名中 3 名），Ext Week 20～Ext Week 24 が 8.9%（56 名中 5 名）であった。

表 2.7.6.14-31　JTZ-951 服薬量（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

期間	パート 2 全体 (N = 63)		プラセボ開始群 (N = 16)		JTZ-951 開始群 (N = 47)	
	例数	服薬量 (mg/日)	例数	服薬量 (mg/日)	例数	服薬量 (mg/日)
Week 0～Week 1	--	--			47	3.90 ± 1.56
Week 1～Week 2	--	--			47	3.85 ± 1.55
Week 2～Week 3	--	--			47	3.90 ± 1.57
Week 3～Week 4	--	--			47	3.91 ± 1.57
Week 4～Week 5	--	--			47	3.84 ± 1.53
Week 5～Week 6	--	--			47	3.88 ± 1.52
Week 6～Ext Week 2	63	3.83 ± 0.55	16	3.98 ± 0.10	47	3.77 ± 0.62
Ext Week 2～Ext Week 4	63	3.84 ± 0.66	16	4.02 ± 0.42	47	3.78 ± 0.72
Ext Week 4～Ext Week 8	61	4.24 ± 1.33	15	4.88 ± 1.49	46	4.03 ± 1.22
Ext Week 8～Ext Week 12	58	4.55 ± 1.90	13	5.28 ± 1.70	45	4.34 ± 1.91
Ext Week 12～Ext Week 16	57	4.28 ± 2.00	13	4.41 ± 2.08	44	4.24 ± 1.99
Ext Week 16～Ext Week 20	56	4.23 ± 2.04	13	4.28 ± 2.27	43	4.22 ± 2.00
Ext Week 20～Ext Week 24	56	4.22 ± 2.00	13	3.82 ± 2.04	43	4.34 ± 2.00
Week 6～EOT	63	4.21 ± 1.39	16	4.32 ± 1.31	47	4.17 ± 1.43

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-11

2.7.6.14.8.2 有害事象

2.7.6.14.8.2.1 有害事象の簡潔な要約

パート 2 移行被験者の有害事象の要約を表 2.7.6.14-32 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象はパート 2 移行被験者全体 63 名中 6 名 (9.5%) に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 47 名中 3 名（6.4%），プラセボ開始群 16 名中 3 名（18.8%）であった。重篤な副作用はパート 2 移行被験者全体 63 名中 1 名（1.6%）に認められ，その内訳はプラセボ開始群 16 名中 1 名（6.3%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）はパート 2 移行被験者全体 63 名中 2 名（3.2%）に認められ，その内訳はプラセボ開始群 16 名中 2 名（12.5%）であった。

有害事象はパート 2 移行被験者全体 63 名中 60 名（95.2%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 47 名中 45 名（95.7%），プラセボ開始群 16 名中 15 名（93.8%）であった。高度と判定された有害事象は認められなかった。

副作用はパート 2 移行被験者全体 63 名中 7 名（11.1%）に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 47 名中 4 名（8.5%），プラセボ開始群 16 名中 3 名（18.8%）であった。

表 2.7.6.14-32　有害事象の要約（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

項目	パート 2 全体 (N = 63)		プラセボ開始群 (N = 16)		JTZ-951 開始群 (N = 47)	
	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	60	95.2	15	93.8	45	95.7
高度な有害事象	0		0		0	
副作用	7	11.1	3	18.8	4	8.5
重篤な有害事象*1	6	9.5	3	18.8	3	6.4
重篤な副作用*1	1	1.6	1	6.3	0	
死亡	0		0		0	
有害事象による中止*2	2	3.2	2	12.5	0	

*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-12

2.7.6.14.8.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

パート 2 移行被験者で認められた有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-24 に示した。

有害事象はパート 2 移行被験者全体 63 名中 60 名（95.2%）に 268 件発現した。その内訳は，JTZ-951 開始群 47 名中 45 名（95.7%）に 197 件，プラセボ開始群 16 名中 15 名（93.8%）に 71 件であった。

パート 2 移行被験者全体で発現した主な器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 41 名（65.1%）に 79 件，「胃腸障害」が 25 名（39.7%）に 43 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 23 名（36.5%）に 40 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 19 名（30.2%）に 21 件，「皮膚および皮下組織障害」が 18 名（28.6%）に 19 件であった。

2.7.6.14.8.2.3 有害事象の重症度

パート 2 移行被験者に高度と判定された有害事象は認められなかった。

中等度の有害事象は，パート 2 移行被験者全体で肺炎が 3 名（4.8%），冠動脈狭窄，心室性頻脈，頭位性回転性めまい，胃腸炎，扁桃炎，下肢骨折，処置による高血圧，頚椎部脊髄損傷，硬膜下血腫，筋膜疼痛症候群，結腸癌，脳血腫，異常感覚，意識消失，脊髄症，高血圧が各 1 名（1.6%）に認められた。

2.7.6.14.8.2.4 発現頻度順の有害事象

パート 2 移行被験者の発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）を表 2.7.6.14-33 に示した。

パート 2 移行被験者全体 63 名で 5%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 29 名（46.0%），上気道感染及び便秘が各 7 名（11.1%），口腔咽頭痛，そう痒症，下痢，擦過傷が各 5 名（7.9%），関節痛，挫傷及び創傷が各 4 名（6.3%）であった。

表 2.7.6.14-33　発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）
（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) PT	パート 2 全体 (N = 63)		プラセボ開始群 (N = 16)		JTZ-951 開始群 (N = 47)	
	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	29	46.0	9	56.3	20	42.6
上気道感染	7	11.1	0		7	14.9
便秘	7	11.1	2	12.5	5	10.6
口腔咽頭痛	5	7.9	0		5	10.6
そう痒症	5	7.9	1	6.3	4	8.5
下痢	5	7.9	2	12.5	3	6.4
擦過傷	5	7.9	2	12.5	3	6.4
関節痛	4	6.3	0		4	8.5
挫傷	4	6.3	2	12.5	2	4.3
創傷	4	6.3	3	18.8	1	2.1
接触性皮膚炎	3	4.8	0		3	6.4
肺炎	3	4.8	0		3	6.4
背部痛	3	4.8	1	6.3	2	4.3
C-反応性蛋白増加	3	4.8	1	6.3	2	4.3
慢性胃炎	3	4.8	1	6.3	2	4.3
膀胱炎	3	4.8	1	6.3	2	4.3
フィブリンＤダイマー増加	3	4.8	1	6.3	2	4.3
高血圧	3	4.8	1	6.3	2	4.3
筋痙縮	3	4.8	1	6.3	2	4.3
咽頭炎	3	4.8	1	6.3	2	4.3
シャント狭窄	3	4.8	1	6.3	2	4.3
浮動性めまい	3	4.8	2	12.5	1	2.1
胃食道逆流性疾患	3	4.8	2	12.5	1	2.1
嘔吐	3	4.8	2	12.5	1	2.1
腹部不快感	2	3.2	0		2	4.3
気管支炎	2	3.2	0		2	4.3
咳嗽	2	3.2	0		2	4.3
齲歯	2	3.2	0		2	4.3
皮膚乾燥	2	3.2	0		2	4.3
足骨折	2	3.2	0		2	4.3
頭痛	2	3.2	0		2	4.3
高リン酸塩血症	2	3.2	0		2	4.3
インフルエンザ	2	3.2	0		2	4.3
頚部痛	2	3.2	0		2	4.3
口腔ヘルペス	2	3.2	0		2	4.3
シャント閉塞	2	3.2	0		2	4.3
熱傷	2	3.2	0		2	4.3
皮脂欠乏症	2	3.2	1	6.3	1	2.1
不眠症	2	3.2	1	6.3	1	2.1
筋肉痛	2	3.2	1	6.3	1	2.1
蕁麻疹	2	3.2	1	6.3	1	2.1
頭位性回転性めまい	2	3.2	1	6.3	1	2.1
大腸ポリープ	2	3.2	2	12.5	0	

安全性解析対象集団，Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-14

2.7.6.14.8.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

パート 2 移行被験者で認められた副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.14-34 に示した。

副作用はパート 2 移行被験者全体 63 名中 7 名（11.1%）に 8 件発現した。その内訳は，JTZ-951 開始群 47 名中 4 名（8.5%）に 5 件，プラセボ開始群 16 名中 3 名（18.8%）に 3 件であった。

パート 2 移行被験者に高度と判定された副作用は認められなかった。中等度の副作用は，パート 2 移行被験者全体で冠動脈狭窄，異常感覚が各 1 名（1.6%）に認められた。

パート 2 移行被験者 63 名で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.6.14-34　副作用の発現例数及び発現件数（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

副作用名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	パート 2 全体 (N = 63)			プラセボ開始群 (N = 16)			JTZ-951 開始群 (N = 47)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	8	7	11.1	3	3	18.8	5	4	8.5
心臓障害	1	1	1.6	1	1	6.3	0	0	0
冠動脈狭窄	1	1	1.6	1	1	6.3			
胃腸障害	2	2	3.2	0	0	0	2	2	4.3
慢性胃炎	1	1	1.6				1	1	2.1
便秘	1	1	1.6				1	1	2.1
臨床検査	1	1	1.6	0	0	0	1	1	2.1
フィブリンＤダイマー増加	1	1	1.6				1	1	2.1
神経系障害	1	1	1.6	1	1	6.3	0	0	0
異常感覚	1	1	1.6	1	1	6.3			
生殖系および乳房障害	1	1	1.6	1	1	6.3	0	0	0
不正子宮出血	1	1	1.6	1	1	6.3			
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.6	0	0	0	1	1	2.1
そう痒症	1	1	1.6				1	1	2.1
血管障害	1	1	1.6	0	0	0	1	1	2.1
高血圧	1	1	1.6				1	1	2.1

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-17

2.7.6.14.8.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

パート 2 移行被験者に死亡は認められなかった。

パート 2 移行被験者で認められたその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.14-35，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-3 14.8.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.14-36 に示した。

重篤な有害事象はパート 2 移行被験者全体 63 名中 6 名 (9.5%) に認められ，その内訳は JTZ-951 開始群 47 名中 3 名（6.4%），プラセボ開始群 16 名中 3 名（18.8%）であった。重篤な有害事象は，

JTZ-951 開始群 47 名中で肺炎が 2 名，扁桃炎，結腸癌，脊髄症が各 1 名，プラセボ開始群 16 名中で処置による高血圧，冠動脈狭窄，心室性頻脈，頭位性回転性めまい，硬膜下血腫，頚椎部脊髄損傷，脳血腫が各 1 名に認められた。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，プラセボ開始群の 1 名（同一被験者）に認められた硬膜下血腫，頚椎部脊髄損傷及び脳血腫，並びに JTZ-951 開始群の 1 名に認められた結腸癌であった。重篤な副作用はパート 2 移行被験者全体 63 名中 1 名に認められた冠動脈狭窄であった。冠動脈狭窄が認められた被験者はプラセボ開始群であった。JTZ-951 開始群に重篤な副作用は認められなかった。重篤な副作用の叙述を 2.7.6.24.2 に添付した。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象は，パート 2 移行被験者全体 63 名中 2 名（3.2%）に認められ，その内訳はプラセボ開始群 16 名中に異常感覚及び不正子宮出血が各 1 名（6.3%）であった。これらの有害事象は副作用と判断された。

表 2.7.6.14-35　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	JTZ-951 投与開始後日数（Day）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（女性/79 歳）	プラセボ開始群	処置による高血圧	101	143	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	63
[redacted]（男性/64 歳）	JTZ-951 開始群（2 mg 開始群）	肺炎	88	88	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	13
		扁桃炎	224	224	–*1	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	16
[redacted]（男性/72 歳）	JTZ-951 開始群（4 mg 開始群）	結腸癌	150	150	8 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	2
[redacted]（男性/74 歳）	プラセボ開始群	冠動脈狭窄	28	70	4 mg	中等度	関連あり	投与量変更せず	有	回復	3
		心室性頻脈	50	92	2 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	18
[redacted]（男性/78 歳）	JTZ-951 開始群（6 mg 開始群）	脊髄症	65	65	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	88
		肺炎	50	50	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	32
[redacted]（女性/72 歳）	プラセボ開始群	頭位性回転性めまい	68	111	6 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	5
		硬膜下血腫	141	184	6 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	133
		頚椎部脊髄損傷	141	184	6 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	133
		脳血腫	141	184	6 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	133

*1：治験薬投与終了後の発現
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-19

表 2.7.6.14-36　他の重要な有害事象一覧表（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	JTZ-951 投与開始後日数（Day）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/71 歳）	プラセボ開始群	異常感覚	9	58	4 mg	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	35
[redacted]（女性/44 歳）	プラセボ開始群	不正子宮出血	13	55	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	46

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-20

2.7.6.14.8.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，パート 2 移行被験者の臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.14-37 に示した。パート 2 移行被験者全体 63 名で 10%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，D ダイマー増加が 19 名（30.2%），無機リン増加及びリンパ球減少が各 15 名（23.8%），CRP 定量増加が 13 名（20.6%），K 増加が 10 名（15.9%）であった。

パート 2 移行被験者の血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.14-37　臨床検査異常値の発現例数（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

項目	方向	パート 2 全体 (N = 63)		プラセボ開始群 (N = 16)		JTZ-951 開始群 (N = 47)	
		例数	%	例数	%	例数	%
血小板数	減少	4	6.3	0		4	8.5
白血球数	減少	3	4.8	0		3	6.4
白血球数	増加	1	1.6	0		1	2.1
リンパ球	減少	15	23.8	5	31.3	10	21.3
好酸球	増加	2	3.2	1	6.3	1	2.1
血糖	増加	4	6.3	1	6.3	3	6.4
中性脂肪	増加	3	4.8	1	6.3	2	4.3
アルブミン	減少	1	1.6	0		1	2.1
直接ビリルビン	増加	1	1.6	0		1	2.1
γ-GTP	増加	1	1.6	1	6.3	0	
尿素窒素	増加	6	9.5	1	6.3	5	10.6
クレアチニン	増加	1	1.6	0		1	2.1
Ca	減少	4	6.3	2	12.5	2	4.3
無機リン	減少	1	1.6	1	6.3	0	
無機リン	増加	15	23.8	6	37.5	9	19.1
Na	減少	1	1.6	0		1	2.1
K	増加	10	15.9	4	25.0	6	12.8
CRP 定量	増加	13	20.6	4	25.0	9	19.1
PT-INR	増加	2	3.2	2	12.5	0	
APTT	増加	1	1.6	0		1	2.1
D ダイマー	増加	19	30.2	7	43.8	12	25.5

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-21

2.7.6.14.8.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，パート 2 移行被験者のバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.14-38 に示した。パート 2 移行被験者全体 63 名で 10%以上に異常値を認めたバイタルサインの項目は，収縮期血圧増加が 14 名（22.2%），体温減少が 8 名（12.7%）であった。

パート 2 移行被験者の脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。有害事象としてパート 2 移行被験者全体 63 名中 3 名（4.8%）に認められた高血圧を除き，個々の被験者での収縮期血圧及び拡張期血圧の推移に，臨床上問題となる変化は認められなかった。高血圧は，いずれも合併症である高血圧の悪化と判断された。

表 2.7.6.14-38　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

項目	方向	パート 2 移行被験者全体（N = 63）		プラセボ開始群（N = 16）		JTZ-951 開始群（N = 47）	
		例数	%	例数	%	例数	%
体重	減少	1	1.6	1	6.3	0	
収縮期血圧	減少	1	1.6	0		1	2.1
収縮期血圧	増加	14	22.2	2	12.5	12	25.5
拡張期血圧	減少	2	3.2	1	6.3	1	2.1
拡張期血圧	増加	5	7.9	1	6.3	4	8.5
脈拍数	増加	1	1.6	0		1	2.1
体温	減少	8	12.7	2	12.5	6	12.8

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-22

2.7.6.14.8.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

パート 2 移行被験者で標準 12 誘導心電図の異常が散見されたものの，有害事象としてパート 2 移行被験者全体 63 名中 1 名（1.6%）に認められた心房細動を除き，臨床上問題となる変化は認められなかった。

胸部 X 線検査の異常が散見されたものの，臨床上問題となる変化は認められなかった。

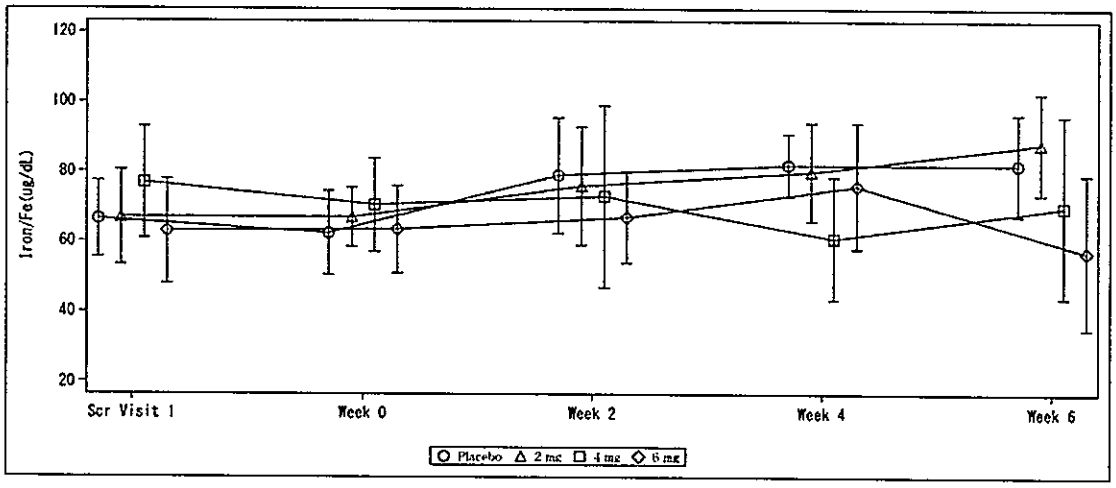
眼底検査の異常が散見されたものの，有害事象としてパート 2 移行被験者全体 63 名中 1 名（1.6%）に認められた網膜出血を除き，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.14.9 その他の調査

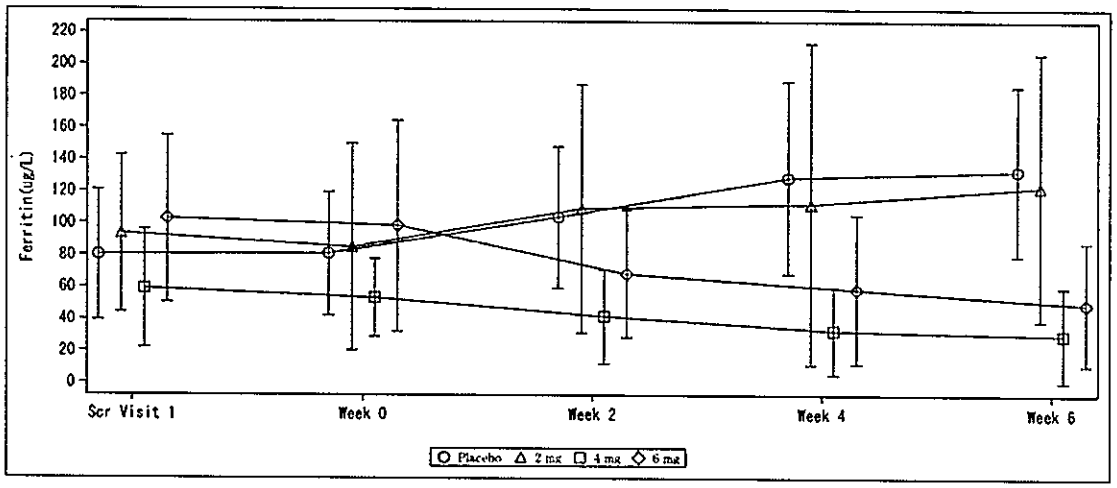
2.7.6.14.9.1 鉄関連検査

鉄関連検査は JTZ-951 を固定用量で投与しているパート 1 の推移に基づき評価した。パート 1 の安全性解析対象集団の鉄関連検査の推移図を図 2.7.6.14-6 に示した。パート 1 で，治験薬投与開始後に，プラセボ投与群及び 2 mg 投与群の血清鉄は上昇傾向を示し，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の血清鉄に明らかな変動は認められなかった。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群のフェリチンは上昇傾向を示し，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群のフェリチンは低下傾向を示した。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群の TIBC に明らかな変動は認められず，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の TIBC は上昇傾向を示した。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群の TSAT は上昇傾向を示し，4 mg 投与群の TSAT に明らかな変動は認められず，6 mg 投与群の TSAT は低下傾向を示した。プラセボ投与群のヘプシジンは上昇傾向を示し，2 mg 投与群のヘプシジンに明らかな変動は認められず，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群のヘプシジンは低下傾向を示した。

血清鉄



フェリチン



TIBC

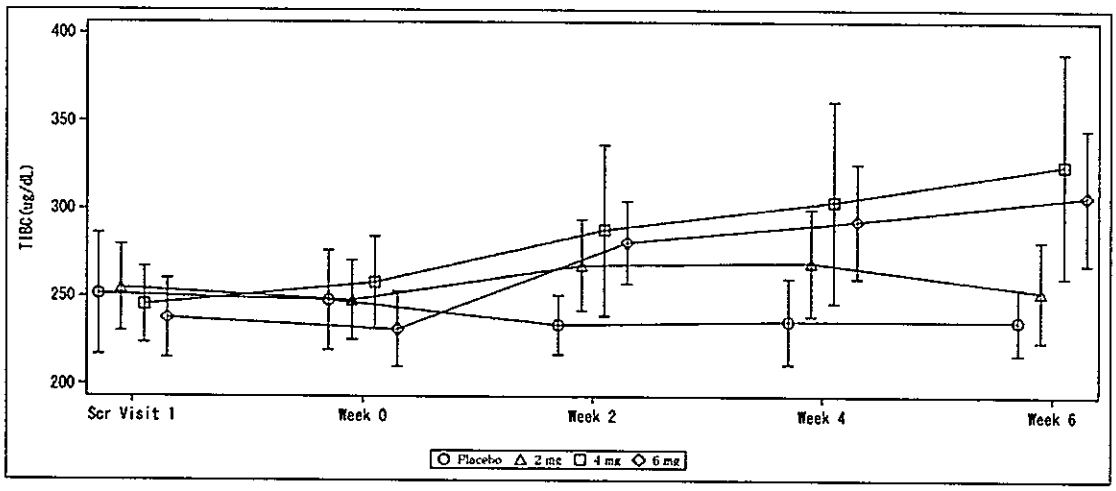
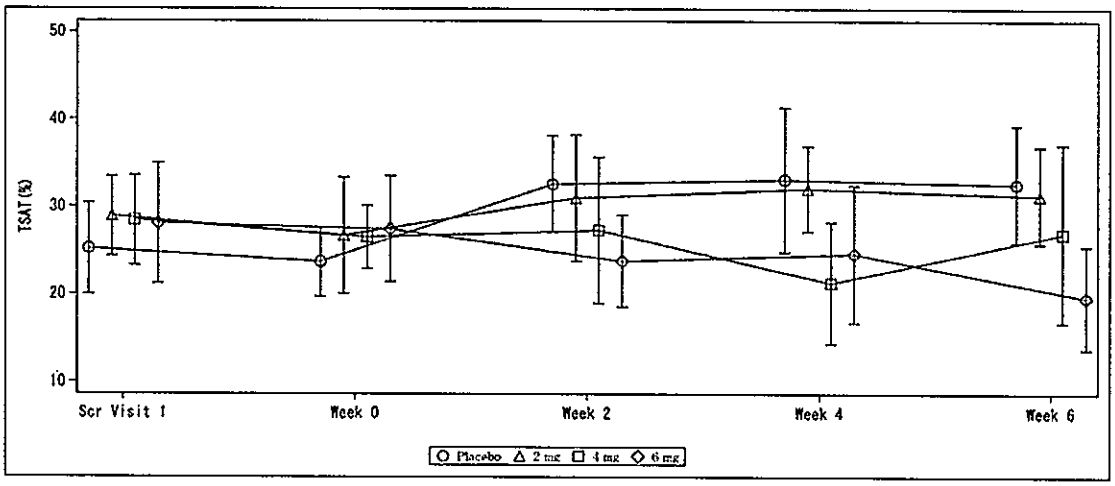


図 2.7.6.14-6　　鉄関連検査の推移図（MBA3-3，パート 1，安全性解析対象集団）

中央値±四分位偏差，単位 μg/L＝ng/mL，Source：CTD5.3.5.1-3 図 12-3，図 12-4，図 12-5

TSAT



ヘプシジン

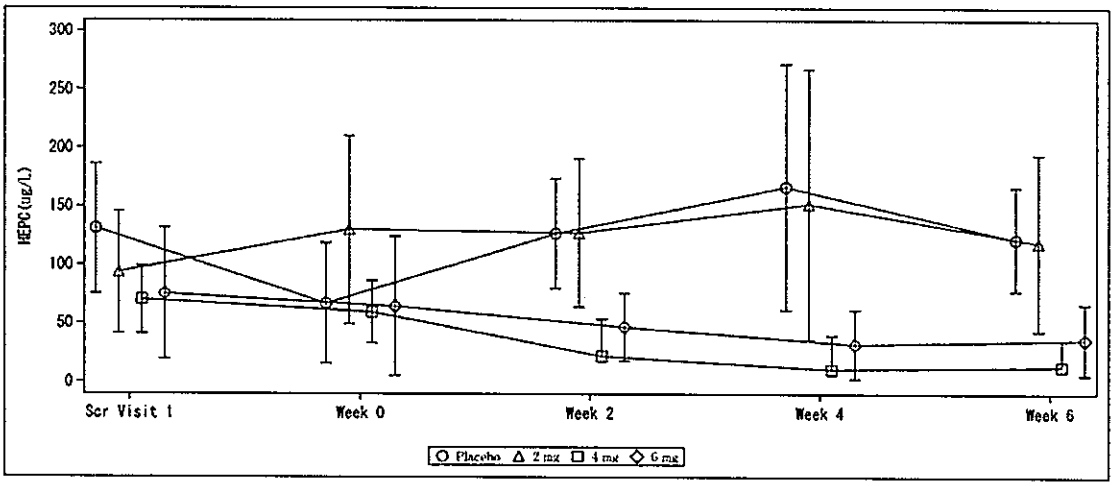


図 2.7.6.14-6　　鉄関連検査の推移図（MBA3-3，パート 1，安全性解析対象集団）（続き）

中央値±四分位偏差，単位 μg/L＝ng/mL
Source：CTD5.3.5.1-3 図 12-6，図 12-7

2.7.6.14.9.2 EPO 及び VEGF

パート 2 移行被験者の EPO，VEGF の推移に基づき，JTZ-951 の投与に伴う EPO，VEGF の変動を評価した。パート 2 移行被験者の安全性解析対象集団の EPO 及び VEGF の推移図を図 2.7.6.14-7，図 2.7.6.14-8 に示した。治験薬継続投与中にパート 2 移行被験者の EPO に明らかな変動は認められなかったが，治験薬投与終了後（Ext F-up Visit）に EPO は低下した。治験薬継続投与開始後，VEGF に明らかな変動は認められなかった。

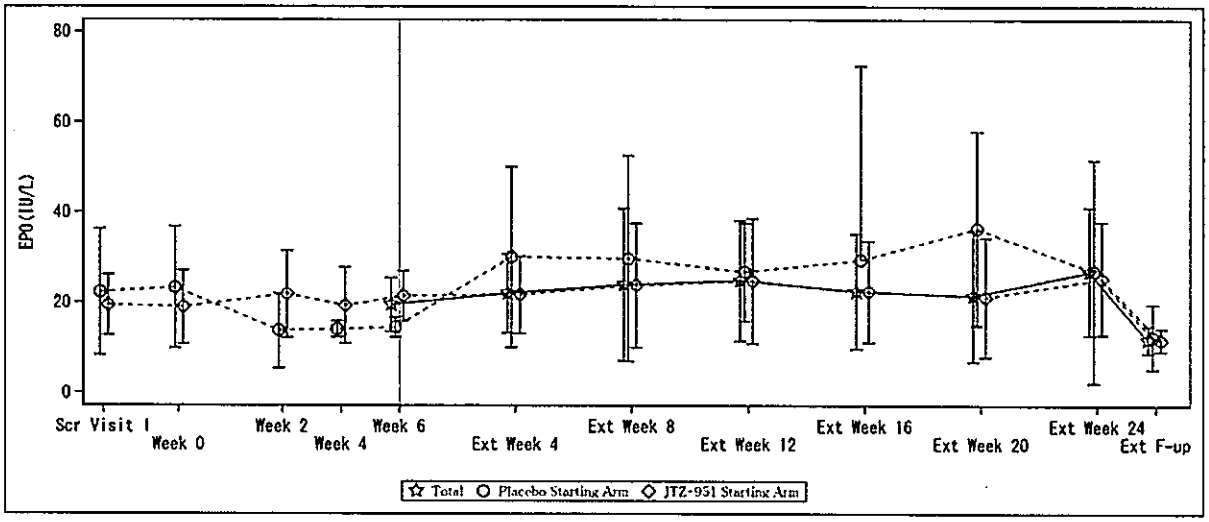


図 2.7.6.14-7　　EPO の推移図（MBA3-3，パート 2 移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：パート 2 移行被験者全体
EPO の基準値：9.1～32.8 IU/L
中央値±四分位偏差
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD5.3.5.1-3 図 12-9

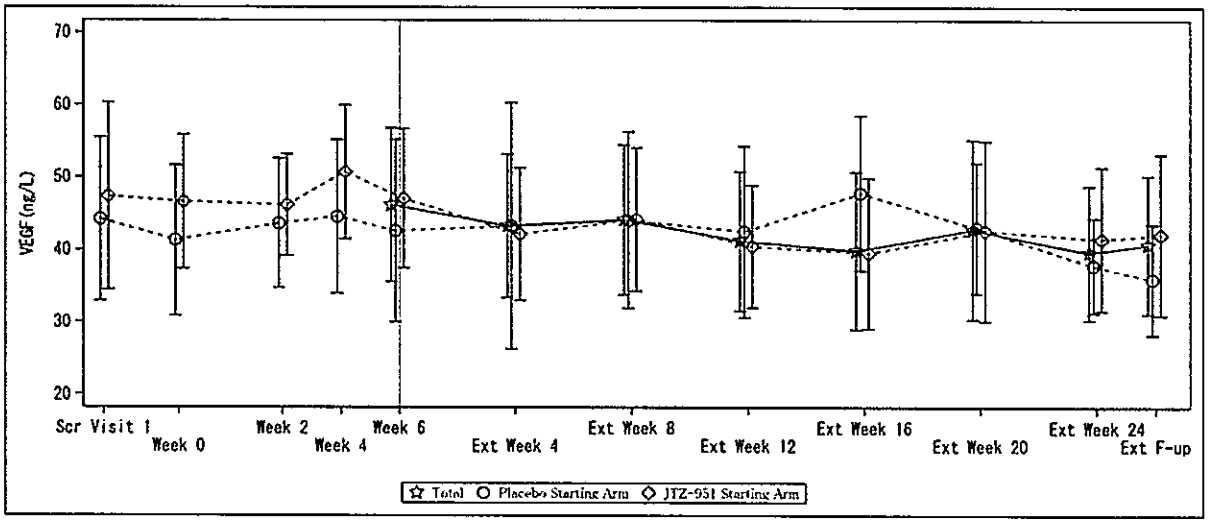


図 2.7.6.14-8　　VEGF の推移図（MBA3-3，パート 2 移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：パート 2 移行被験者全体
中央値±四分位偏差
単位：ng/L＝pg/mL
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD5.3.5.1-3 図 12-10

2.7.6.14.10 考察と全般的結論

本治験では，ESA 治療中の腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象に，ESA から JTZ-951 に切替えた場合の JTZ-951 の用量反応性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討した（パート 1）。また，パート 1 の終了後，非盲検法により JTZ-951 の長期投与時の維持用量及び安全性を検討した（パート 2）。

腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象として，ESA から JTZ-951 に切替え，JTZ-951 を 1 日 1 回 6 週間投与した場合，JTZ-951 の用量増加に伴いエンドポイント（投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の値の平均値）の Hb 濃度が上昇した。JTZ-951 投与群ではエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合が高い傾向を示したが，プラセボ投与群に対する有意差は認められなかった。6 週間の投与終了後に，JTZ-951 を Hb 濃度に基づき 2 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 24 週間継続投与した場合，Hb 濃度は 10～12 g/dL の範囲で推移した。

服薬率は治験期間を通して高く，コンプライアンスは良好であった。継続投与開始後の治験期間を通しての服薬率は 97.91%であった。

JTZ-951 を 2 mg，4 mg 又は 6 mg の用量で 1 日 1 回 6 週間投与した場合，6 mg の用量まで安全性に問題がないことが確認された。さらに，Hb 濃度に基づき JTZ-951 を 2 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 24 週間継続投与し，JTZ-951 を最長 30 週間投与した場合の安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.15 HD 患者対象 比較試験 [MBA4-5]

（評価資料：CTD5.3.5.1-4）

2.7.6.15.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 第 III 相臨床試験

－腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象としたダルベポエチン アルファとの比較試験－

＜切替え／維持試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象に，JTZ-951 の有効性（ダルベポエチン アルファとの非劣性）及び安全性をダルベポエチン アルファを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較法により検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted] 他 計 45 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験（個体内用量調節法）

6) 被験者数

目標被験者数（計画時）：

JTZ-951 投与群 78 名，ダルベポエチン アルファ投与群 78 名，合計 156 名

被験者数（解析時）：

治験薬投与開始被験者数：173 名

（JTZ-951 投与群 87 名，ダルベポエチン アルファ投与群 86 名）

有効性解析対象集団（FAS）：172 名

（JTZ-951 投与群 86 名，ダルベポエチン アルファ投与群 86 名）

有効性解析対象集団（PPS）：158 名

（JTZ-951 投与群 78 名，ダルベポエチン アルファ投与群 80 名）

7) 対象被験者

腎性貧血を伴う維持血液透析患者

8) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

Scr Visit 1（観察開始日）の最初の調査を実施する前に治験参加予定者より同意を文書で取得する。Scr Visit 1 より本登録前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす維持血液透析患者を

対象とする。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- Scr Visit 1 の 12 週以上前より，安定して週 3 回の血液透析（血液透析濾過を含む）を受けている患者
- Scr Visit 1[*1] の TSAT[*2] が 20%，又はフェリチンが 75 ng/mL を超えている患者
  - *1：Scr Visit 1 で基準に合致しなかった場合，臨床検査受託機関にて再検査を実施し，本登録までに上記基準に合致していることが確認できれば組入れを可能とする。
  - *2：血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱い，再検査を実施する（フェリチンが 75 ng/mL を超えている場合は，再検査を実施しなくてもよい）。
- Scr Visit 1 の 4 週以上前よりエポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カッパ（rHuEPO[*1]）又はダルベポエチン アルファのいずれか同じ ESA の投与を受けている患者
  - *1：rHuEPO であるエポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カッパは同じ種類の ESA とみなす。
- Scr Visit 1 の 2 週以上前より投与されている ESA の週あたりの総投与量が以下の a)，b)，c) を満たす患者
  - a) rHuEPO の場合，週 1～3 回の投与を受け，かつ週あたりの総投与量が 750 IU 以上 9000 IU 以下の患者
  - b) ダルベポエチン アルファの場合，週 1 回の投与を受け，かつその投与量が 10 μg，15 μg，20 μg，30 μg，40 μg のいずれかに該当する患者
  - c) Scr Visit 1 前 2 週間の ESA の週あたりの総投与量が一定の患者
- Scr Visit 1 より Week 0 前日までに Scr Visit 1 前直近に使用していた同一の ESA を週あたりの総投与量及び週あたりの投与回数の変更なく継続投与された患者[*1]
  - *1：第 3 透析日（例えば，月・水・金が透析日の場合，金曜日）に週 1 回の ESA の投与を受けている場合，Week 0 直前の第 3 透析日に ESA の投与は行わない。
- Scr Visit 1 及び Scr Visit 2（観察開始 2 週後）に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満，かつ Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差（絶対値）が 1.0 g/dL 以内の患者

【主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 U/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- うっ血性心不全（NYHA 分類［治験実施計画書 添付資料 1］で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- Scr Visit 1 の 24 週前から本登録までに心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- Scr Visit 1 から治験終了までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する

眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに赤血球輸血を受けた患者
- Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，再生不良性貧血，異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者，あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者
- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは Scr Visit 1 の 5 年前から本登録までに既往がある患者
- 過去に JTZ-951 の治験に参加し，治験薬（実薬）の投与を受けた患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit 1 の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

9) 被験薬，投与量及び投与方法及び使用製剤

被験薬／対照薬	JTZ-951／ダルベポエチン アルファ	
投与群	JTZ-951 投与群	ダルベポエチン アルファ投与群
初回用量*1	JTZ-951：4 mg/日 ダルベポエチン アルファ：プラセボ	JTZ-951：プラセボ ダルベポエチン アルファ： 10，15，20，30，40 μg/週
維持用量*2	JTZ-951：1，2，4，6，8 mg/日 ダルベポエチン アルファ：プラセボ	JTZ-951：プラセボ ダルベポエチン アルファ： 5，10，15，20，30，40，50，60 μg/週
使用製剤	JTZ-951 錠：1 mg，2 mg，4 mg ダルベポエチン アルファ注： プラセボ	JTZ-951 錠：プラセボ ダルベポエチン アルファ注： 5 μg，10 μg，20 μg，30 μg
投与方法	JTZ-951：1 日 1 回　食前又は就寝前*3　経口投与*4 ダルベポエチン アルファ：週 1 回　週初めの透析日　静脈内投与	
使用錠数／本数	JTZ-951 錠：1 回 1 錠又は 2 錠 ダルベポエチン アルファ注：1 回 1 本又は 2 本	

*1：初期投与期では，ダルベポエチン アルファ投与群のダルベポエチン アルファの初回用量は，表 1 に従って，前観察期に投与されていた ESA の週あたりの総投与量に応じて決定した。
*2：維持投与期では，Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満で維持するために，表 2 を参考に表 3 の段階で治験薬の用量を調節した。
*3：投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
*4：治験薬の投与は Week 0（週初め，かつ最大透析間隔後の透析日，治験薬投与開始日＝Day 1）から開始

表 1　ダルベポエチン アルファの初回用量

ESA の週あたりの総投与量（前観察期）		初回用量
rHuEPO	ダルベポエチン アルファ	
2250 IU/週以下	10 μg/週	10 μg/週
2250 IU/週超 3000 IU/週以下	15 μg/週	15 μg/週
3000 IU/週超 4500 IU/週以下	20 μg/週	20 μg/週
4500 IU/週超 6000 IU/週以下	30 μg/週	30 μg/週
6000 IU/週超 9000 IU/週以下	40 μg/週	40 μg/週

表 2　Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準

Hb 濃度（g/dL）	前 Visit[*1] からの Hb 濃度変化量（ΔHb）			
	ΔHb≦−0.5	−0.5＜ΔHb≦0	0＜ΔHb≦2.0	ΔHb＞2.0[*2]
13.0≦	休薬[*3]			
12.0≦～＜13.0	用量維持	1 段階減量		
11.5＜～＜12.0	用量維持		1 段階減量	
10.5≦～≦11.5	用量維持			1 段階減量
10.0≦～＜10.5	1 段階増量	用量維持		1 段階減量
＜10.0[*4]	1 段階増量		用量維持 ΔHb＜0.5 までは 1 段階増量	1 段階減量

*1：Week 4 は Week 0 からの Hb 濃度変化量
*2：最低用量を投与し，前の Visit からの Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL を超えた場合は中止する。
*3：休薬後に投与再開する場合は，臨床検査受託機関（又は治験実施医療機関）にて測定された Hb 濃度が 12.0 g/dL 未満になったことを確認してから，1 段階減量して再開する。休薬時に最低用量を投与していた場合は，Hb 濃度が 10.5 g/dL 未満になったことを確認してから，最低用量で再開する。いずれの場合も，週初めの透析日から再開する。
*4：最高用量を投与しているにも関わらず Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満を示した場合は中止とする。

表 3　用量調節段階表

段階	1 （最低用量）		2		3 （初回用量）		4		5 （最高用量）
JTZ-951	1 mg	⇔	2 mg	⇔	4 mg	⇔	6 mg	⇔	8 mg
ダルベポエチンアルファ	投与せず	⇔	5 μg	⇔	10 μg	⇔	15 μg	⇔	20 μg
	5 μg		10 μg		15 μg		20 μg		30 μg
	10 μg		15 μg		20 μg		30 μg		40 μg
	15 μg		20 μg		30 μg		40 μg		50 μg
	20 μg		30 μg		40 μg		50 μg		60 μg

10) 投与期間

24 週間（168 日間）

11) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期		投与期			
Visit 名称	Scr Visit 1	Scr Visit 2	Week 0	Week 2	Week 4	Week 8
投与開始後（週）	−4	−2	0	2	4	8
基準日（Day）	−28	−14	1	15	29	57
Scr Visit 1 基準の許容範囲（Day）	−	±3	±3	−	−	−
Week 0 基準の許容範囲（Day）	−	−	−	±3	±3	±8
文書同意取得	●					
登録センター連絡	●		●			
適格性の確認，被験者背景	●	●	●			
妊娠検査	●					
治験薬投与			←	―	―	―
治験薬用量調節					●	●
薬剤，療法の調査	←	―	―	―	―	―
有効性の調査						
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●		●	●	●	●
鉄関連検査	●		●*3	●*3	●*3	●
安全性の調査						
有害事象の調査			←	―	―	―
自覚症状，他覚所見	←	―	―	―	―	―
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●		●			
胸部 X 線検査	●*1					
眼底検査	●*1					
血液学的検査	●		●		●	●
血液生化学的検査	●*2		●		●	●
血液凝固系検査	●		●		●	●
その他の調査						
VEGF	●		●			●
服薬状況及び投薬状況			←	―	―	―

*1：原則として Scr Visit 1 から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部 X 線検査は Scr Visit 1 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 1 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2：intact-PTH は Scr Visit 1 のみ測定する。
*3：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 2，Week 4，Week 16，Week 24（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。
*4：眼底検査は Week 24 を基点に±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

観察期名称	投与期					後観察期
Visit 名称	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22	Week 24 (中止時)	F-up Visit (中止後)
投与開始後（週）	12	16	20	22	24	26
基準日（Day）	85	113	141	155	169	183
Scr Visit 1 基準の許容範囲 (Day)	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲 (Day)	±8	±8	−8〜+3	+3	−3〜+8	−3〜+8
文書同意取得						
登録センター連絡						
適格性の確認，被験者背景						
妊娠検査						
治験薬投与	→	→	→	→	→	
治験薬用量調節	●	●	●			
薬剤，療法の調査	→	→	→	→	→	→
有効性の調査						
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●	●	●		●	●
鉄関連検査	●	●*3	●		●*3	●*3
安全性の調査						
有害事象の調査	→	→	→	→	→	→
自覚症状，他覚所見	→	→	→	→	→	→
血圧，脈拍数，体温	●	●	●		●	●
体重，標準 12 誘導心電図					●	
胸部 X 線検査					●	
眼底検査					●*4	
血液学的検査		●			●	●
血液生化学的検査		●			●	●
血液凝固系検査		●			●	●
その他の調査						
VEGF					●	
服薬状況及び投薬状況	→	→	→	→	→	

*1：原則として Scr Visit 1 から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部 X 線検査は Scr Visit 1 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 1 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2：intact-PTH は Scr Visit 1 のみ測定する。
*3：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 2，Week 4，Week 16，Week 24（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。
*4：眼底検査は Week 24 を基点に±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

12) 評価項目

【有効性】

(1) 主要評価項目

- 評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（非劣性マージン：−1.0 g/dL）

(2) 副次評価項目

- Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内達成率（95%信頼区間）
- 評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率（95%信頼区間）

- 各 Visit の Hb 濃度の検査値（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図，度数集計，度数分布）
- 各 Visit の Hb 濃度の変化量（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図，度数集計，度数分布）
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量（記述統計量，度数集計，度数分布）
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数（記述統計量，度数集計）
- 治験期間中の鉄剤使用状況
- Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）外を示した患者の割合
- Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合
- Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

(3) その他評価項目

- 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図）
- 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び四分位範囲，推移図）

【安全性】

- 有害事象，副作用，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査及び臨床検査

2.7.6.15.2 統計及び解析手法

2.7.6.15.2.1 有効性

2.7.6.15.2.1.1 有効性解析対象集団

主要評価項目の解析では，PPS を主たる解析対象集団とし，FAS を感度分析のための解析対象集団とした。また，他の有効性評価項目の解析では，FAS 及び PPS を解析対象集団とした。

- PPS：
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率及び投薬率が 75%以上で，Week 20，Week 22 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時の Hb 濃度に関する調査がなされた被験者
- FAS：
  治験薬が投与され，Week 4 以降で有効性の調査が少なくとも 2 回なされた被験者

2.7.6.15.2.1.2 主要評価項目

(1) 評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（非劣性マージン：−1.0 g/dL）

解析対象集団を PPS とした。Week 20，Week 22 及び EOT（Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時）の 3 時点の Hb 濃度の平均値を評価期間の Hb 濃度とした。

閉手順に従い，評価期間の JTZ-951 投与群の Hb 濃度の平均値とその 95%信頼区間を算出した。95%信頼区間が Hb 濃度の目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）内にあることを確認し，確認できた場合に，非劣性を検証する解析を実施することとした。Baseline 値を Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値とし，評価期間の Hb 濃度に対して，投与群を要因，Hb 濃度の Baseline 値を共変量とした共分散分析を行い，群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の点推定値とその 95%信頼区間を算出した。95%信頼区間の下限が−1.0 g/dL を上回る場合に，ダルベポエチン アルファに対する非劣性が示されたと判断することとした。以下に仮説を示した。

μ_1：JTZ-951 投与群における Hb 濃度の母平均
μ_2：ダルベポエチン アルファ投与群における Hb 濃度の母平均
Δ：非劣性マージン
d：投与群間差
$d = \mu_1 - \mu_2 + \Delta$
帰無仮説：$d = 0$
対立仮説：$d \neq 0$

解析対象集団を FAS として，感度分析を行った。投与終了時期の Hb 濃度を以下のように算出した。

a) Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
b) Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，投与終了時期の Hb 濃度は EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値

投与終了時期の Hb 濃度に対して，投与群を要因，Hb 濃度の Baseline 値を共変量とした共分散分析を行い，群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の点推定値とその 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.15.2.1.3 副次評価項目

(1) Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内達成率

投与群別に Week 4 の Hb 濃度の Baseline 値に対する変化量が±1.0 g/dL 以内である患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

(2) 評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率

投与群別に評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満を達成した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

(3) 各 Visit の Hb 濃度の検査値

投与群別に検査値の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，カテゴリー（8.0 g/dL 未満，8.0 g/dL 以上～10.0 g/dL 未満，10.0 g/dL 以上～12.0 g/dL 未満，12.0 g/dL 以上～13.0 g/dL 未満，13.0 g/dL 以上）を定めて，投与群別に度数集計を行った。

(4) 各 Visit の Hb 濃度の変化量

投与群別に変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，カテゴリー（−2.0 g/dL 未満，−2.0 g/dL 以上～−1.0 g/dL 未満，−1.0 g/dL 以上～1.0 g/dL 以下，1.0 g/dL 超～2.0 g/dL 以下，2.0 g/dL 超）を定めて，投与群別に度数集計を行った。

(5) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

JTZ-951 投与群は 1 日あたりの投与量，ダルベポエチン アルファ投与群は週あたりの投与量の記述統計量を算出した。また，投与量について以下に示すカテゴリーを作成し，投与群別に度数集計を行った。なお，投与量は処方量として算出した。

JTZ-951 投与群で使用したカテゴリー：0.5 mg 未満，0.5 mg 以上～1.5 mg 未満，1.5 mg 以上～3.0 mg 未満，3.0 mg 以上～5.0 mg 未満，5.0 mg 以上～7.0 mg 未満，7.0 mg 以上

DA 投与群で使用したカテゴリー：2.5 μg 未満，2.5 μg 以上～7.5 μg 未満，7.5 μg 以上～12.5 μg 未満，12.5 μg 以上～17.5 μg 未満，17.5 μg 以上～25 μg 未満，25 μg 以上～35 μg 未満，35 μg 以上～45 μg 未満，45 μg 以上～55 μg 未満，55 μg 以上

(6) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

投与群別に各 Visit 間で用量調節した被験者数を度数集計した。また，投与群別に投与期間中の用量調節回数を度数集計し，記述統計量を算出した。

(7) 治験期間中の鉄剤使用状況

投与群別に各 Visit 間の静注鉄剤の使用被験者数を度数集計し，静注鉄剤の使用量の記述統計量を算出した。また，投与群別に治験期間中の経口鉄剤及び鉄を含有するリン吸着剤の使用被験者数を度数集計した。治験期間中の静注鉄剤の使用量を算出する際には，Week 0，中止後観察日及び F-up Visit で取得したデータを除いた。

未使用を考慮した静注鉄剤の使用量を算出し，投与群別に記述統計量を算出した。

(8) Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）外を示した患者の割合

Week 4 以降に Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満又は 12.0 g/dL 以上となった患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を投与群別に算出した。

(9) Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合

Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を投与群及び基準逸脱方向別に算出した。

(10) Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

投与群別に各 Visit 間（Week 2 及び Week 22 は Week 0～Week 4 及び Week 20～Week 24 として集計）で度数集計を行い，1 回でも 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加を示した被験者の割合及び割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

2.7.6.15.2.1.4 その他の有効性評価項目

(1) 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量

Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC）及び RDW の記述統計量及び平

均値の 95%信頼区間を投与群別に算出した。

(2) 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジンの記述統計量及び四分位範囲を投与群別に算出した。

2.7.6.15.2.2 安全性評価項目

2.7.6.15.2.2.1 安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.15.2.2.2 安全性評価項目

(1) 有害事象及び副作用

治験薬投与開始時から F-up Visit(又は中止後)の調査終了時までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。

MedDRA 読み替え後の基本語（PT）と器官別大分類（SOC）を用いて有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を算出し，主な指標として安全性の評価を行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各 Visit における検査値の記述統計量を算出し，計数値は各 Visit における分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性の検討を行った。

(3) 検査値の異常値の検討

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.15.2.3 その他の調査項目

(1) VEGF

解析対象集団を安全性解析対象集団として，投与群別に VEGF の各 Visit の検査値及び変化量の記述統計量を算出した。

(2) 服薬状況及び投薬状況

PPS 及び FAS を対象として，投与群別に各 Visit 間及び全投与期間の JTZ-951 の服薬率及びダルベポエチン アルファの投薬率を算出し，度数集計を行った。また，JTZ-951 投与群は各 Visit 間及び全投与期間の服薬量の記述統計量を算出した。ダルベポエチン アルファ投与群は各 Visit 間及び全投与期間の週あたりの投薬量の記述統計量を算出した。

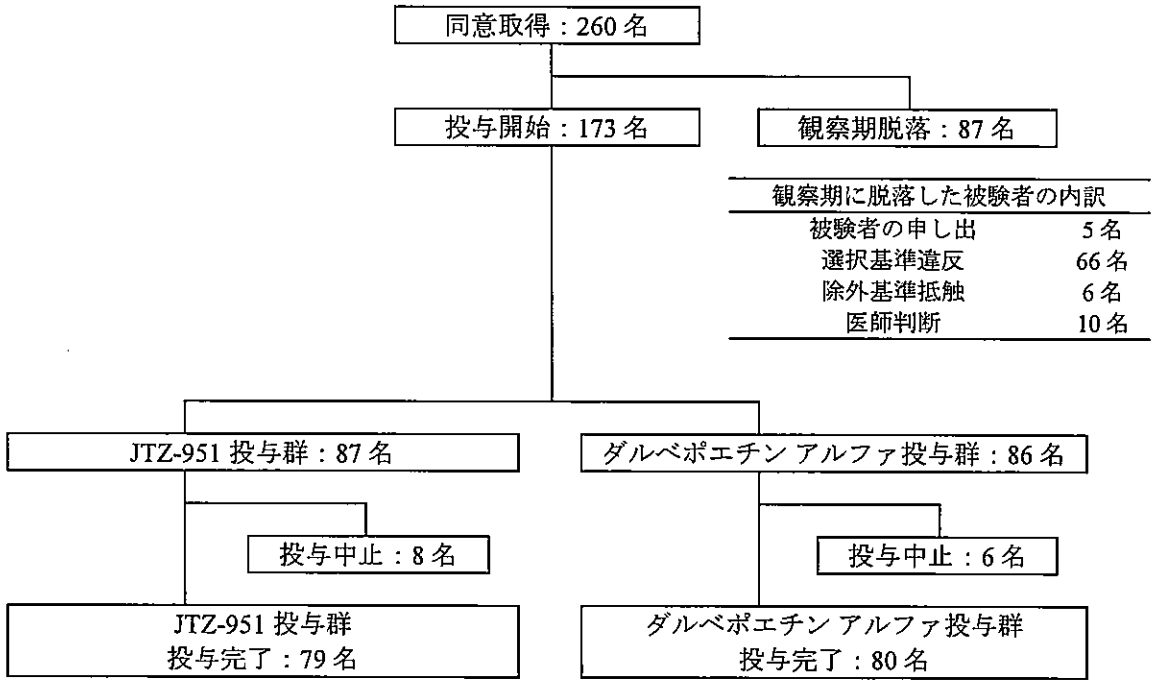
安全性解析対象集団を対象として，投与群別に治験薬が投与された被験者数，期間及び用量（服薬量又は投薬量）の度数集計を行い，安全性解析集団の曝露状況の検討を行った。JTZ-951 投与群の期間は休薬期間を除いた JTZ-951 を服薬した実曝露期間とし，ダルベポエチン アルファの期間はダルベポエチン アルファの 1 回投薬あたり 7 日間として算出した。

2.7.6.15.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.15-1 に示した。

260 名の被験者から文書同意を取得し，173 名が JTZ-951 投与群又はダルベポエチン アルファ投与群に割り付けられた。JTZ-951 投与群 87 名，ダルベポエチン アルファ投与群 86 名の合計 173 名に治験薬が投与された。

治験薬投与及び観察を完了した被験者は，JTZ-951 投与群 79 名，ダルベポエチン アルファ投与群 80 名の合計 159 名であった。治験を中止した被験者は，JTZ-951 投与群 8 名，ダルベポエチン アルファ投与群 6 名の合計 14 名であった。有害事象の発現により中止となった被験者は JTZ-951 投与群 4 名，ダルベポエチン アルファ投与群 3 名の合計 7 名，Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の値を示したため中止となった被験者は JTZ-951 投与群 1 名であった。



投与を中止した被験者の内訳	JTZ-951 投与群	ダルベポエチン アルファ投与群
有害事象の発現	4 名	3 名
Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満	1 名	0 名
治験実施計画書からの逸脱	1 名	0 名
医師判断	2 名	3 名

図 2.7.6.15-1　　被験者の内訳（MBA4-5）

Source：CTD5.3.5.1-4 図 10-1

2.7.6.15.4 有効性の評価

2.7.6.15.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.15-1 に示した。

治験薬が投与された JTZ-951 投与群 87 名，ダルベポエチン アルファ投与群 86 名の合計 173 名のうち，JTZ-951 投与群 86 名，ダルベポエチン アルファ投与群 86 名の合計 172 名を FAS，JTZ-951 投与群 78 名，ダルベポエチン アルファ投与群 80 名の合計 158 名を PPS として採用した。

表 2.7.6.15-1　　有効性解析対象集団の症例構成（MBA4-5）

投与群	治験薬投与被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
JTZ-951	87	86	1 〔理由〕 Week 4 以降の有効性の評価が 2 回未満：1	78	9 〔理由〕*1 治験薬の服薬率が 75%未満：1 Week 20，22，24 又は Week 24 に相当する中止時観察日の Hb 濃度調査未実施：8 Week 24 までに ESA を投与：4 誤った薬剤番号のダルベポエチン アルファの投与：1 誤った薬剤番号の JTZ-951 の投与：1
DA	86	86	0 〔理由〕 --	80	6 〔理由〕*1 Week 20，22，24 又は Week 24 に相当する中止時観察日の Hb 濃度調査未実施：6 Week 24 までに ESA を投与：2
合計	173	172	1	158	15

例数
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-1

2.7.6.15.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.15.4.2.1 被験者背景

PPS 及び FAS の被験者全体の主な被験者背景を表 2.7.6.15-2 及び表 2.7.6.15-3 に示した。

PPS 及び FAS の被験者背景の各項目に，有効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間に認められなかった。

表 2.7.6.15-2　主な被験者背景（MBA4-5，PPS）

項目（単位）		JTZ-951 投与群 (N = 78)	DA 投与群 (N = 80)	p 値
年齢（歳）	平均値 標準偏差	63.2 11.1	64.4 10.5	0.4795 *3
性別	男性	55 (70.5)	56 (70.0)	0.9438 *1
	女性	23 (29.5)	24 (30.0)	
閉経 [女性のみ]	閉経前	3 (13.0)	0	0.1092 *4
	閉経後	20 (87.0)	24 (100.0)	
身長（cm）	平均値 標準偏差	161.46 7.58	162.08 9.15	0.6447 *3
体重（kg）	平均値 標準偏差	62.82 11.63	62.40 13.04	0.8305 *3
ドライウエイト（kg）	平均値 標準偏差	59.92 10.94	59.33 12.45	0.7532 *3
BMI（kg/m^2）	平均値 標準偏差	22.93 3.74	22.40 3.19	0.3398 *3
収縮期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	148.5 20.4	145.3 22.0	0.3380 *3
拡張期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	79.9 12.7	77.4 11.3	0.2001 *3
脈拍数（回/min）	平均値 標準偏差	74.7 10.3	74.1 10.2	0.7164 *3
体温（°C）	平均値 標準偏差	36.30 0.45	36.30 0.42	0.9557 *3
intact-PTH（pg/mL）	平均値 標準偏差	145.3 89.9	143.5 85.0	0.9183 *2
既往歴	有	48 (61.5)	55 (68.8)	0.3414 *1
	無	30 (38.5)	25 (31.3)	
合併症	有	78 (100.0)	80 (100.0)	算出できず
	無	0	0	
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	28 (35.9)	25 (31.3)	0.6051 *1
	糖尿病性腎症	27 (34.6)	33 (41.3)	
	腎硬化症	7 (9.0)	10 (12.5)	
	その他	16 (20.5)	12 (15.0)	
腎臓の有無	無腎	0	0	算出できず
	有	78 (100.0)	80 (100.0)	
透析時随伴症状	有	61 (78.2)	58 (72.5)	0.4057 *1
	無	17 (21.8)	22 (27.5)	
血液透析歴（年）	平均値 標準偏差	8.19 7.12	7.63 6.92	0.6155 *3
	＜1 1≦～＜10 10≦	2 (2.6) 51 (65.4) 25 (32.1)	8 (10.0) 51 (63.8) 21 (26.3)	0.1563 *4

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：χ^2 検定，*2：Wilcoxon 順位和検定，*3：t 検定，*4：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-2

表 2.7.6.15-2　主な被験者背景（MBA4-5，PPS）（続き）

項目（単位）			JTZ-951 投与群 (N = 78)	DA 投与群 (N = 80)	p 値
透析時間（分）	平均値 標準偏差		251.7 28.1	250.6 27.4	0.8140 *3
	＜240 240≦～＜300 300≦		6 (7.7) 60 (76.9) 12 (15.4)	4 (5.0) 64 (80.0) 12 (15.0)	0.8366 *4
透析液流量（mL/分）	平均値 標準偏差		509.9 57.2	503.3 54.6	0.4580 *3
	＜500 500≦～＜550 550≦		12 (15.4) 54 (69.2) 12 (15.4)	12 (15.0) 56 (70.0) 12 (15.0)	0.9945 *1
血流量（mL/分）	平均値 標準偏差		232.7 40.8	225.4 38.2	0.2461 *3
	＜220 220≦～＜240 240≦		30 (38.5) 14 (17.9) 34 (43.6)	37 (46.3) 13 (16.3) 30 (37.5)	0.6086 *1
前観察期の静注鉄剤の投与	有		0	0	算出できず
	無		78 (100.0)	80 (100.0)	
前観察期の経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		0	2 (2.5)	0.2142 *4
	経口鉄剤のみ投与		3 (3.8)	1 (1.3)	
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		32 (41.0)	25 (31.3)	
	無		43 (55.1)	52 (65.0)	
rHuEPO*5	前観察期の投与	有	40 (51.3)	39 (48.8)	0.7503 *1
		無	38 (48.7)	41 (51.3)	
	投与量（IU/週）	平均値 標準偏差	3993.8 2318.7	4269.2 2290.1	0.5968 *3
		＜4500 4500≦	18 (45.0) 22 (55.0)	21 (53.8) 18 (46.2)	0.4317 *1
ダルベポエチンアルファ*5	前観察期の投与	有	38 (48.7)	41 (51.3)	0.7503 *1
		無	40 (51.3)	39 (48.8)	
	投与量（μg/週）	平均値 標準偏差	20.7 11.1	18.0 9.2	0.2578 *3
		＜20 20≦	20 (52.6) 18 (47.4)	25 (61.0) 16 (39.0)	0.4542 *1

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：χ^2 検定，*2：Wilcoxon 順位和検定，*3：t 検定，*4：Fisher's exact test
*5：rHuEPO 及びダルベポエチンアルファの投与量の度数集計では，投与「有」を分母としてそれぞれ算出した。
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-2

表 2.7.6.15-3　主な被験者背景（MBA4-5，FAS）

項目（単位）		JTZ-951 投与群 (N = 86)	DA 投与群 (N = 86)	p 値
年齢（歳）	平均値 標準偏差	63.2 10.8	64.8 10.3	0.2953 *3
性別	男性	61 (70.9)	61 (70.9)	1.0000 *1
	女性	25 (29.1)	25 (29.1)	
閉経 [女性のみ]	閉経前	3 (12.0)	0	0.2347 *4
	閉経後	22 (88.0)	25 (100.0)	
身長（cm）	平均値 標準偏差	161.92 7.52	162.22 9.06	0.8171 *3
体重（kg）	平均値 標準偏差	62.97 11.49	62.47 12.90	0.7897 *3
ドライウエイト（kg）	平均値 標準偏差	60.05 10.81	59.41 12.37	0.7195 *3
BMI（kg/m^2）	平均値 標準偏差	22.85 3.67	22.41 3.22	0.3993 *3
収縮期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	149.2 20.9	145.8 21.4	0.2876 *3
拡張期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	79.9 12.7	77.3 11.1	0.1518 *3
脈拍数（回/min）	平均値 標準偏差	74.5 10.4	74.1 10.2	0.8014 *3
体温（°C）	平均値 標準偏差	36.30 0.44	36.30 0.40	0.9713 *3
intact-PTH（pg/mL）	平均値 標準偏差	145.2 90.6	141.3 83.0	0.9560 *2
既往歴	有	51 (59.3)	58 (67.4)	0.2679 *1
	無	35 (40.7)	28 (32.6)	
合併症	有	86 (100.0)	86 (100.0)	算出できず
	無	0	0	
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	29 (33.7)	27 (31.4)	0.5521 *1
	糖尿病性腎症	31 (36.0)	36 (41.9)	
	腎硬化症	7 (8.1)	10 (11.6)	
	その他	19 (22.1)	13 (15.1)	
腎臓の有無	無腎	0	0	算出できず
	有	86 (100.0)	86 (100.0)	
透析時随伴症状	有	68 (79.1)	61 (70.9)	0.2177 *1
	無	18 (20.9)	25 (29.1)	
血液透析歴（年）	平均値 標準偏差	8.56 7.45	7.56 6.91	0.3605 *3
	＜1 1≦～＜10 10≦	2 (2.3) 55 (64.0) 29 (33.7)	8 (9.3) 56 (65.1) 22 (25.6)	0.1005 *4

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：χ^2 検定，*2：Wilcoxon 順位和検定，*3：t 検定，*4：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-3

表 2.7.6.15-3　主な被験者背景（MBA4-5，FAS）（続き）

項目（単位）			JTZ-951 投与群 (N = 86)	DA 投与群 (N = 86)	p 値
透析時間（分）	平均値 標準偏差		251.2 27.8	250.9 27.2	0.9558 *3
	＜240 240≦～＜300 300≦		7 (8.1) 66 (76.7) 13 (15.1)	4 (4.7) 69 (80.2) 13 (15.1)	0.7208 *4
透析液流量（mL/分）	平均値 標準偏差		509.0 54.6	502.7 54.3	0.4505 *3
	＜500 500≦～＜550 550≦		12 (14.0) 62 (72.1) 12 (14.0)	13 (15.1) 60 (69.8) 13 (15.1)	0.9452 *1
血流量（mL/分）	平均値 標準偏差		234.1 39.8	225.5 37.7	0.1475 *3
	＜220 220≦～＜240 240≦		31 (36.0) 14 (16.3) 41 (47.7)	40 (46.5) 14 (16.3) 32 (37.2)	0.3246 *1
前観察期の静注鉄剤の投与	有		0	0	算出できず
	無		86 (100.0)	86 (100.0)	
前観察期の経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		0	2 (2.3)	0.1413 *4
	経口鉄剤のみ投与		3 (3.5)	2 (2.3)	
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		36 (41.9)	25 (29.1)	
	無		47 (54.7)	57 (66.3)	
rHuEPO*5	前観察期の投与	有	45 (52.3)	40 (46.5)	0.4457 *1
		無	41 (47.7)	46 (53.5)	
	投与量（IU/週）	平均値 標準偏差	3800.0 2286.1	4387.5 2381.1	0.2495 *3
		＜4500 4500≦	22 (48.9) 23 (51.1)	21 (52.5) 19 (47.5)	0.7396 *1
ダルベポエチンアルファ*5	前観察期の投与	有	41 (47.7)	46 (53.5)	0.4457 *1
		無	45 (52.3)	40 (46.5)	
	投与量（μg/週）	平均値 標準偏差	20.6 11.4	17.7 9.1	0.1916 *3
		＜20 20≦	22 (53.7) 19 (46.3)	29 (63.0) 17 (37.0)	0.3750 *1

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：χ^2 検定，*2：Wilcoxon 順位和検定，*3：t 検定，*4：Fisher's exact test
*5：本治験では，前観察期に ESA の投与を受けている被験者（ESA 治療患者）を組み入れた。rHuEPO 及びダルベポエチンアルファの投与量の度数集計では，投与「有」を分母としてそれぞれ算出した。
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-3

2.7.6.15.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

PPS 及び FAS の Hb 濃度のベースライン値を表 2.7.6.15-4，Ret 数のベースライン値を表 2.7.6.15-5，鉄関連検査のベースライン値を表 2.7.6.15-6 に示した。Week 0（投与開始日）のデータを有効性評価項目のベースライン値とした。

JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度のベースライン値に差はなかっ

た。

FAS 及び PPS のベースライン値の各項目に，有効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間に認められなかった。

表 2.7.6.15-4　　Hb 濃度のベースライン値（MBA4-5，PPS 及び FAS）

項目（単位）		PPS			FAS		
		JTZ-951 投与群 (N = 78)	DA 投与群 (N = 80)	p 値	JTZ-951 投与群 (N = 86)	DA 投与群 (N = 86)	p 値
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 標準偏差	10.79 0.65	10.86 0.70	0.4845 *1	10.79 0.65	10.87 0.70	0.4548 *1
	＜10.0 10.0≦～＜11.0 11.0≦～＜12.0 12.0≦	8 (10.3) 37 (47.4) 31 (39.7) 2 (2.6)	8 (10.0) 36 (45.0) 31 (38.8) 5 (6.3)	0.7811 *2	9 (10.5) 39 (45.3) 36 (41.9) 2 (2.3)	8 (9.3) 40 (46.5) 33 (38.4) 5 (5.8)	0.7288 *2

度数集計は例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：t 検定，*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-4

表 2.7.6.15-5　　Ret 数のベースライン値（MBA4-5，PPS 及び FAS）

項目（単位）		PPS			FAS		
		JTZ-951 投与群 (N = 78)	DA 投与群 (N = 80)	p 値	JTZ-951 投与群 (N = 86)	DA 投与群 (N = 86)	p 値
Ret 数 (10^6/μL)	平均値 標準偏差	0.0481 0.0187	0.0506 0.0182	0.4052 *1	0.0486 0.0190	0.0500 0.0179	0.6235 *1

DA：ダルベポエチン アルファ
*1：t 検定
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-5

表 2.7.6.15-6　鉄関連検査のベースライン値（MBA4-5，PPS 及び FAS）

項目（単位）		PPS			FAS		
		JTZ-951 投与群 (N = 78)	DA 投与群 (N = 80)	p 値	JTZ-951 投与群 (N = 86)	DA 投与群 (N = 86)	p 値
血清鉄 (μg/dL)	平均値 標準偏差	68.0 23.7	68.6 28.1	0.9643 *1	67.7 23.3	68.1 27.4	0.9211 *1
	Q1 中央値 Q3	50.0 65.0 80.5	49.0 64.0 82.0	算出せず	50.0 65.5 80.5	50.0 64.0 81.0	算出せず
TIBC (μg/dL)	平均値 標準偏差	238.3 35.4	243.7 38.7	0.3992 *1	238.0 34.4	243.4 37.9	0.3676 *1
	Q1 中央値 Q3	213.0 233.0 257.0	211.0 243.0 272.0	算出せず	213.0 233.0 256.0	212.0 243.0 271.0	算出せず
TSAT (%)	平均値 標準偏差	29.0 10.6	28.3 10.8	0.7363 *1	29.0 10.5	28.2 10.6	0.6999 *1
	Q1 中央値 Q3	22.5 27.0 35.0	21.0 27.0 34.0	算出せず	22.5 27.0 35.0	21.0 27.0 34.0	算出せず
	≦10.0 10.0＜～≦20.0 20.0＜～≦40.0 40.0＜	0 14 (17.9) 51 (65.4) 11 (14.1)	1 (1.3) 18 (22.5) 48 (60.0) 12 (15.0)	0.7395 *2	0 16 (18.6) 56 (65.1) 12 (14.0)	1 (1.2) 19 (22.1) 53 (61.6) 12 (14.0)	0.8516 *2
フェリチン (ng/mL)	平均値 標準偏差	130.94 134.76	119.55 102.68	0.8592 *1	135.81 137.46	117.44 101.29	0.5122 *1
	Q1 中央値 Q3	48.70 90.40 156.00	51.75 92.30 142.50	算出せず	49.60 90.90 161.00	45.20 90.30 141.00	算出せず
	≦75 75＜～≦100 100＜～≦300 300＜	31 (39.7) 13 (16.7) 28 (35.9) 6 (7.7)	32 (40.0) 12 (15.0) 33 (41.3) 3 (3.8)	0.7054 *2	33 (38.4) 13 (15.1) 33 (38.4) 7 (8.1)	35 (40.7) 13 (15.1) 35 (40.7) 3 (3.5)	0.6873 *2
sTfR (nmol/L)	平均値 標準偏差	19.06 7.64	18.96 6.27	0.6462 *1	18.82 7.40	19.22 6.42	0.3794 *1
	Q1 中央値 Q3	14.50 18.35 21.10	14.55 18.75 23.00	算出せず	14.50 17.45 21.10	14.60 18.75 23.60	算出せず
ヘプシジン (ng/mL)	平均値 標準偏差	77.039 58.370	65.536 49.661	0.2779 *1	80.309 63.173	64.802 50.188	0.1496 *1
	Q1 中央値 Q3	27.700 66.900 116.000	26.200 51.500 98.800	算出せず	27.700 70.500 123.000	25.300 51.500 97.600	算出せず

度数集計は例数（%）
*DA：ダルベポエチン アルファ，Q1：第 1 四分位，Q3：第 3 四分位
*1：Wilcoxon 順位和検定，*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-6

2.7.6.15.4.3 主要評価項目

2.7.6.15.4.3.1 評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差

PPS の評価期間の JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度の平均値及びその 95%信頼区間（95% CI）並びに評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差の共分散分析結果を表 2.7.6.15-7，評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差を図 2.7.6.15-2 に示した。

PPS の評価期間の Hb 濃度の平均値は，JTZ-951 投与群で 10.73 g/dL（95% CI：10.56～10.91 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で 10.85 g/dL（95% CI：10.72～10.98 g/dL）であった。JTZ-951 投与群の Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった。

Hb 濃度の Baseline 値を共変量とした共分散分析の結果，評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は−0.12 g/dL（95% CI：−0.33～0.10 g/dL）であり，2 群間の差の 95% CI の下限（−0.33 g/dL）が非劣性マージンの−1.0 g/dL を上回った。したがって，JTZ-951 のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された。

表 2.7.6.15-7　　評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（MBA4-5，PPS）

投与群	記述統計量			共分散分析　2 群間の差	
	例数	平均値（g/dL）	[95% CI]	最小二乗平均値（g/dL）	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N＝78）	78	10.73	[10.56, 10.91]	−0.12	[−0.33, 0.10]
DA 投与群（N＝80）	80	10.85	[10.72, 10.98]		

要因：投与群
共変量：Hb 濃度の Baseline 値（Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値）
評価期間の Hb 濃度：
Week 20，Week 22 及び EOT（Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の 3 時点の Hb 濃度の平均値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-9

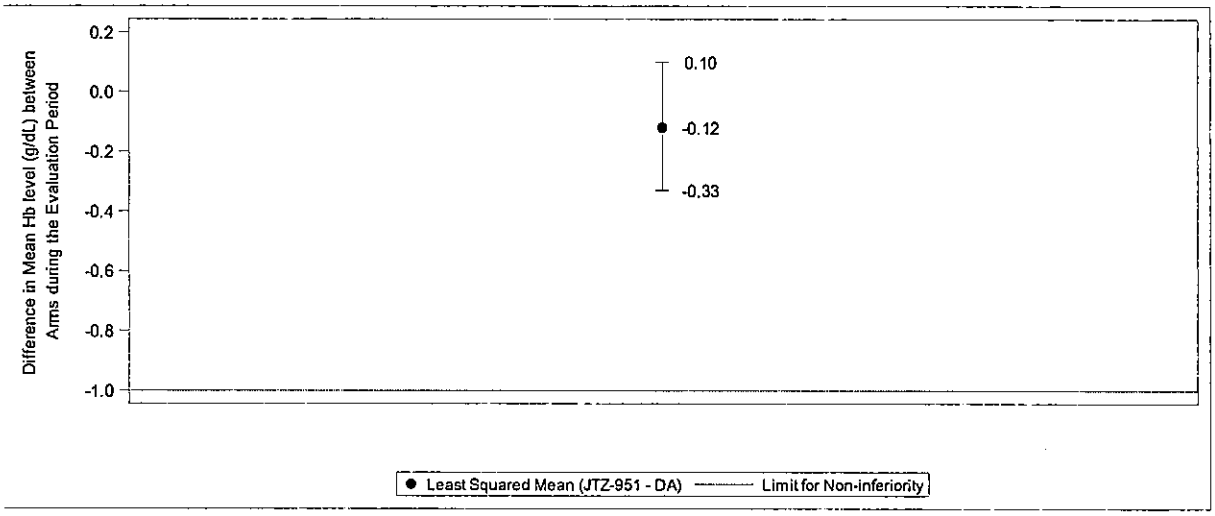


図 2.7.6.15-2　　評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（MBA4-5，PPS）

●：評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値
－：95%信頼区間の上限値及び下限値
点線：非劣性限界（−1.0 g/dL）
評価期間の Hb 濃度：Week 20，Week 22 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-4 図 11-1

2.7.6.15.4.3.2 投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差

FAS の投与終了時期の JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度の平均値及びその 95% CI 並びに投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差の共分散分析結果を表 2.7.6.15-8，投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差を図 2.7.6.15-3 に示した。

FAS の投与終了時期の Hb 濃度の平均値は，JTZ-951 投与群で 10.70 g/dL（95% CI：10.52～10.88 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で 10.84 g/dL（95% CI：10.71～10.97 g/dL）であった。TZ-951 投与群の Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった。

Hb 濃度の Baseline 値を共変量とした共分散分析の結果，投与終了時期の Hb 濃度の 2 群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は−0.14 g/dL（95% CI：−0.36～0.08 g/dL）であり，2 群間の差の 95% CI の下限（−0.36 g/dL）は非劣性マージンの−1.0 g/dL を上回った。

表 2.7.6.15-8　投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（MBA4-5，FAS）

投与群	記述統計量			共分散分析　2 群間の差	
	例数	平均値（g/dL）	[95% CI]	最小二乗平均値 (g/dL)	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N = 86）	86	10.70	[10.52, 10.88]	−0.14	[−0.36, 0.08]
DA 投与群（N = 86）	86	10.84	[10.71, 10.97]		

要因：投与群
共変量：Hb 濃度の Baseline 値（Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値）
投与終了時期の Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-10

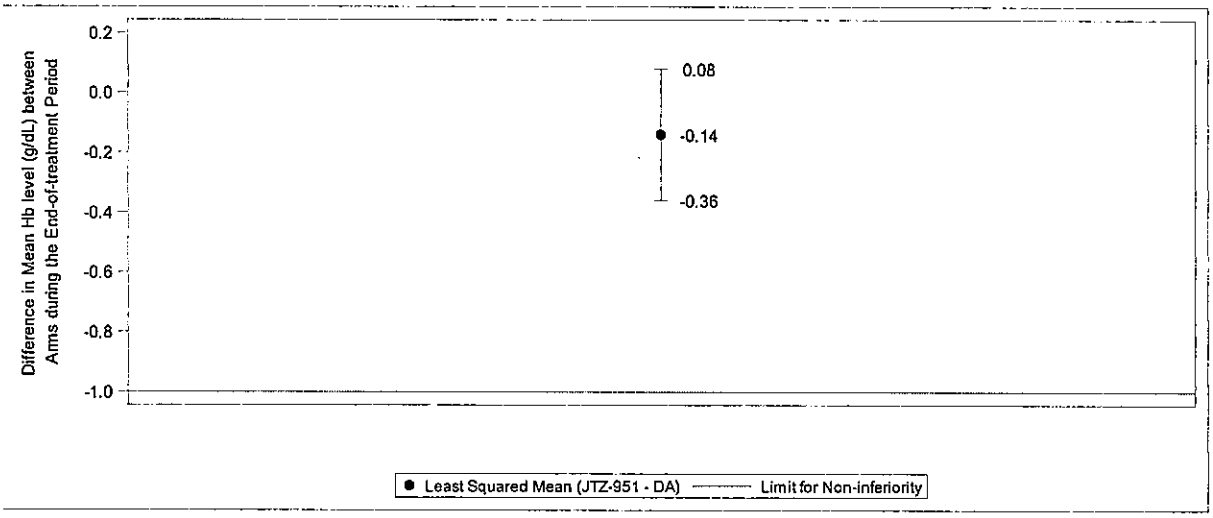


図 2.7.6.15-3　投与終了時期の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（MBA4-5，FAS）

●：投与終了時期の Hb 濃度の 2 群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値
－：95%信頼区間の上限値及び下限値
点線：非劣性限界（−1.0 g/dL）
投与終了時期の Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-4 図 11-2

2.7.6.15.4.4 副次評価項目

2.7.6.15.4.4.1 Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内達成率

FAS の Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率を表 2.7.6.15-9 に示した。

FAS の Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率は，JTZ-951 投与群では 80.2%（95% CI：70.2%～88.0%），ダルベポエチン アルファ投与群では 89.5%（95% CI：81.1%～95.1%）

であった。

表 2.7.6.15-9　Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率（MBA4-5, FAS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N = 86）	86	69	80.2	[70.2, 88.0]
DA 投与群（N = 86）	86	77	89.5	[81.1, 95.1]

DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-11

2.7.6.15.4.4.2 投与終了時期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率

FAS の投与終了時期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率を表 2.7.6.15-10 に示した。

FAS の投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は，JTZ-951 投与群では 77.9%（95% CI：67.7%～86.1%），ダルベポエチン アルファ投与群では 88.4%（95% CI：79.7%～94.3%）であった。

表 2.7.6.15-10　投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率（MBA4-5, FAS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N = 86）	86	67	77.9	[67.7, 86.1]
ダルベポエチン アルファ投与群（N = 86）	86	76	88.4	[79.7, 94.3]

投与終了時期の Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-12

2.7.6.15.4.4.3 評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率

PPS の評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率を表 2.7.6.15-11 に示した。

PPS の評価期間の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は，JTZ-951 投与群では 78.2%（95% CI：67.4%～86.8%），ダルベポエチン アルファ投与群では 88.8%（95% CI：79.7%～94.7%）であった。

表 2.7.6.15-11　評価期間の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率（MBA4-5, PPS）

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
JTZ-951 投与群（N = 78）	78	61	78.2	[67.4, 86.8]
ダルベポエチン アルファ投与群（N = 80）	80	71	88.8	[79.7, 94.7]

評価期間の Hb 濃度：
Week 20，Week 22 及び EOT（Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の 3 時点の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-13

2.7.6.15.4.4.4 各 Visit の Hb 濃度の検査値

FAS の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.15-12，その推移図を図 2.7.6.15-4，各観察日の Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.15-13，その分布図を図 2.7.6.15-5 に示した。

FAS のベースラインの Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 10.79 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群で 10.87 g/dL であった。JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群ともに，治験薬投与開始後，Hb 濃度は Week 24 まで 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の範囲を推移した。Week 4 の Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 11.01 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群で 11.08 g/dL であった。Week 24 の Hb 濃度は，JTZ-951 投与群で 10.77 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群で 10.79 g/dL であった。Week 24 の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の被験者の割合は，JTZ-951 投与群で 73.4%（58 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 85.0%（68 名）であった。

表 2.7.6.15-12　Hb 濃度の記述統計量（MBA4-5, FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	86	86	86	86	86
	平均値	10.78	10.80	10.79	10.87	11.01
	標準偏差	0.51	0.55	0.65	0.83	1.04
	[95% CI]	[10.67, 10.89]	[10.69, 10.92]	[10.65, 10.93]	[10.69, 11.04]	[10.78, 11.23]
DA 投与群 (N = 86)	例数	86	86	86	86	86
	平均値	10.76	10.75	10.87	10.91	11.08
	標準偏差	0.63	0.60	0.70	0.71	0.78
	[95% CI]	[10.63, 10.90]	[10.62, 10.88]	[10.72, 11.02]	[10.76, 11.07]	[10.91, 11.24]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	86	84	81	79	79
	平均値	11.02	10.83	10.74	10.70	10.73
	標準偏差	1.15	0.98	0.96	0.89	0.83
	[95% CI]	[10.77, 11.26]	[10.61, 11.04]	[10.53, 10.96]	[10.50, 10.90]	[10.55, 10.92]
DA 投与群 (N = 86)	例数	85	85	84	82	80
	平均値	11.13	11.07	11.04	10.87	10.89
	標準偏差	0.81	0.73	0.71	0.63	0.68
	[95% CI]	[10.96, 11.30]	[10.92, 11.23]	[10.88, 11.19]	[10.73, 11.01]	[10.73, 11.04]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）		
		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	79	86	79
	平均値	10.77	10.72	10.25
	標準偏差	0.94	0.99	0.91
	[95% CI]	[10.56, 10.98]	[10.51, 10.93]	[10.04, 10.45]
DA 投与群 (N = 86)	例数	80	86	80
	平均値	10.79	10.78	10.29
	標準偏差	0.67	0.69	0.71
	[95% CI]	[10.64, 10.94]	[10.63, 10.93]	[10.13, 10.44]

DA：ダルベポエチン アルファ
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-14

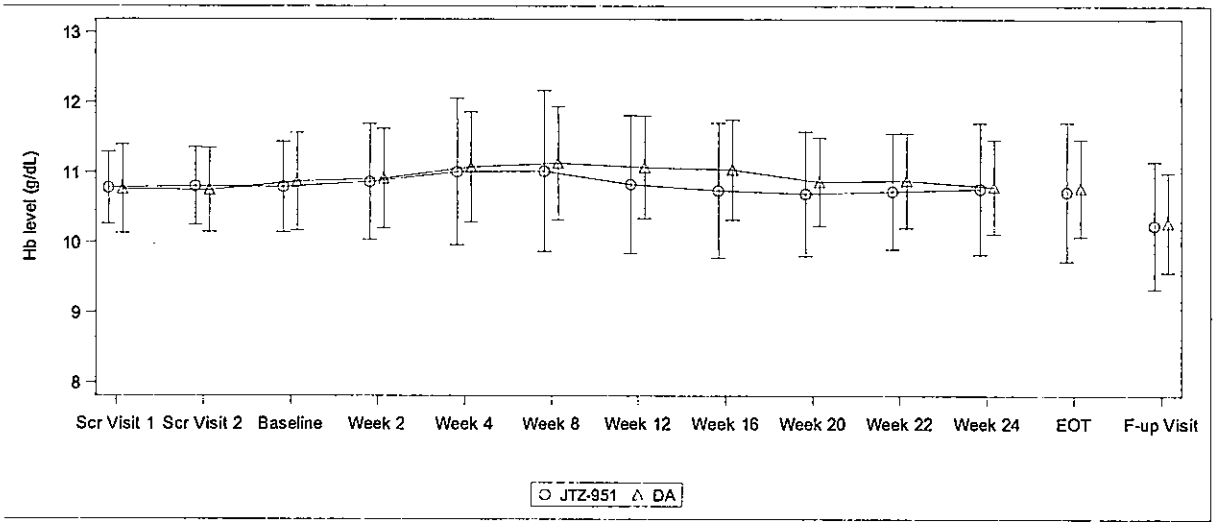


図 2.7.6.15-4　　Hb 濃度の推移図（MBA4-5，FAS）

平均値±標準偏差
DA：ダルベポエチン アルファ投与群
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.15-12 参照
Source：CTD5.3.5.1-4 図 11-3

表 2.7.6.15-13　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-5，FAS）

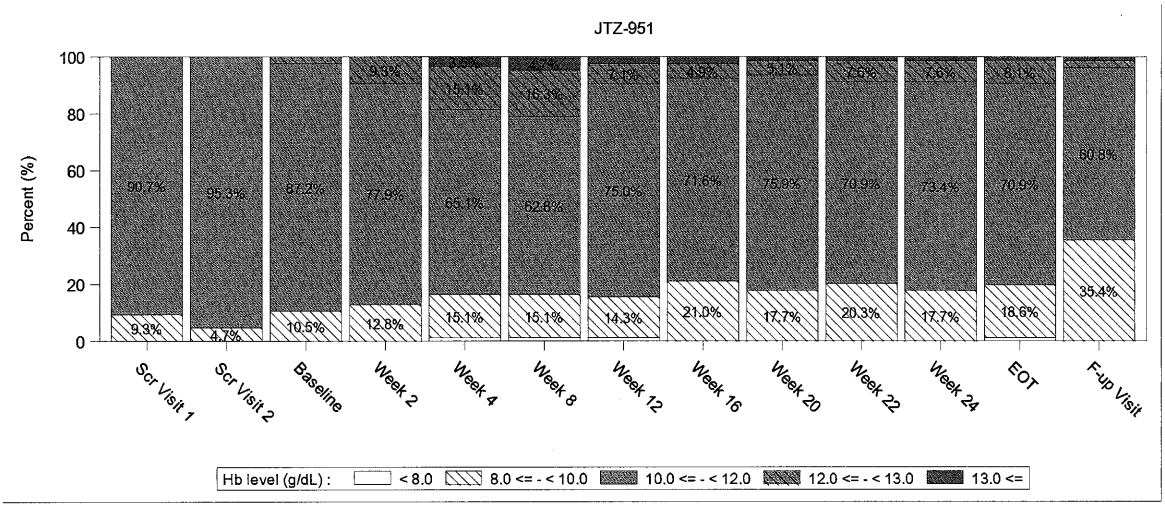
Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	86	86	86	86	86
	＜8.0	0	0	0	0	1 (1.2)
	8.0≦～＜10.0	8 (9.3)	4 (4.7)	9 (10.5)	11 (12.8)	13 (15.1)
	10.0≦～＜12.0	78 (90.7)	82 (95.3)	75 (87.2)	67 (77.9)	56 (65.1)
	12.0≦～＜13.0	0	0	2 (2.3)	8 (9.3)	13 (15.1)
	13.0≦	0	0	0	0	3 (3.5)
DA 投与群 (N = 86)	例数	86	86	86	86	86
	＜8.0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	10 (11.6)	9 (10.5)	8 (9.3)	10 (11.6)	7 (8.1)
	10.0≦～＜12.0	76 (88.4)	77 (89.5)	73 (84.9)	71 (82.6)	66 (76.7)
	12.0≦～＜13.0	0	0	5 (5.8)	5 (5.8)	12 (14.0)
	13.0≦	0	0	0	0	1 (1.2)

Hb 濃度（g/dL）		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	86	84	81	79	79
	＜8.0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	13 (15.1)	12 (14.3)	17 (21.0)	14 (17.7)	16 (20.3)
	10.0≦～＜12.0	54 (62.8)	63 (75.0)	58 (71.6)	60 (75.9)	56 (70.9)
	12.0≦～＜13.0	14 (16.3)	6 (7.1)	4 (4.9)	4 (5.1)	6 (7.6)
	13.0≦	4 (4.7)	2 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
DA 投与群 (N = 86)	例数	85	85	84	82	80
	＜8.0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	6 (7.1)	6 (7.1)	4 (4.8)	7 (8.5)	6 (7.5)
	10.0≦～＜12.0	65 (76.5)	71 (83.5)	69 (82.1)	70 (85.4)	67 (83.8)
	12.0≦～＜13.0	13 (15.3)	8 (9.4)	11 (13.1)	5 (6.1)	7 (8.8)
	13.0≦	1 (1.2)	0	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	79	86	79
	＜8.0	0	1 (1.2)	0
	8.0≦～＜10.0	14 (17.7)	16 (18.6)	28 (35.4)
	10.0≦～＜12.0	58 (73.4)	61 (70.9)	48 (60.8)
	12.0≦～＜13.0	6 (7.6)	7 (8.1)	2 (2.5)
	13.0≦	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)
DA 投与群 (N = 86)	例数	80	86	80
	＜8.0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	9 (11.3)	10 (11.6)	30 (37.5)
	10.0≦～＜12.0	68 (85.0)	72 (83.7)	50 (62.5)
	12.0≦～＜13.0	3 (3.8)	4 (4.7)	0
	13.0≦	0	0	0

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-15

JTZ-951 投与群



ダルベポエチン アルファ投与群

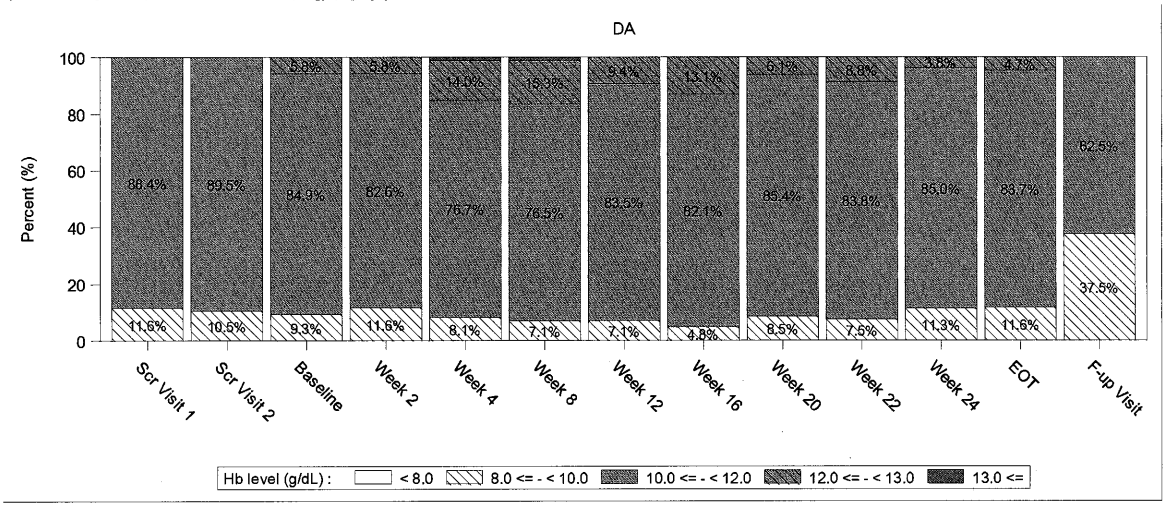


図 2.7.6.15-5　　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-5, FAS）

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.15-13 参照
Source：CTD5.3.5.1-4 図 11-4

2.7.6.15.4.4.5 各 Visit の Hb 濃度の変化量

FAS の各観察日の Hb 濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.15-14, 各観察日の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計を表 2.7.6.15-15 に示した。

FAS の JTZ-951 投与群の Hb 濃度の変化量は，Week 4 で 0.21 g/dL，Week 24 で−0.02 g/dL であった。ダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度の変化量は，Week 4 で 0.21 g/dL，Week 24 で

−0.07 g/dL であった。

FAS の JTZ-951 投与群の Week 4 の Hb 濃度の変化量が−2.0 g/dL 未満の被験者はなく，−2.0 g/dL 以上−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 5.8%（5 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 80.2%（69 名），1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者の割合は 12.8%（11 名），2.0 g/dL 超の被験者の割合は 1.2%（1 名）であった。Week 24 の Hb 濃度の変化量が−2.0 g/dL 未満の被験者の割合は 3.8%（3 名），−2.0 g/dL 以上−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 10.1%（8 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 68.4%（54 名），1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者の割合は 16.5%（13 名），2.0 g/dL 超の被験者の割合は 1.3%（1 名）であった。

FAS のダルベポエチン アルファ投与群の Week 4 の Hb 濃度の変化量が−2.0 g/dL 未満の被験者はなく，−2.0 g/dL 以上−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 1.2%（1 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 89.5%（77 名），1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者の割合は 9.3%（8 名）であり，2.0 g/dL 超の被験者は認められなかった。Week 24 の Hb 濃度の変化量が−2.0 g/dL 未満の被験者の割合は 2.5%（2 名），−2.0 g/dL 以上−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 7.5%（6 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 78.8%（63 名），1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者の割合は 11.3%（9 名）であり，2.0 g/dL 超の被験者は認められなかった。

表 2.7.6.15-14　Hb 濃度の変化量の記述統計量（MBA4-5, FAS）

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	86	86	86	86	86
	平均値	−0.02	0.01	--	0.07	0.21
	標準偏差	0.52	0.42	--	0.54	0.81
	[95% CI]	[−0.13, 0.10]	[−0.08, 0.10]	[--, --]	[−0.04, 0.19]	[0.04, 0.39]
DA 投与群 (N = 86)	例数	86	86	86	86	86
	平均値	−0.11	−0.12	--	0.04	0.21
	標準偏差	0.56	0.43	--	0.42	0.56
	[95% CI]	[−0.22, 0.01]	[−0.21, −0.03]	[--, --]	[−0.05, 0.13]	[0.09, 0.33]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	86	84	81	79	79
	平均値	0.23	0.04	−0.05	−0.09	−0.06
	標準偏差	1.13	1.17	1.18	1.05	1.01
	[95% CI]	[−0.02, 0.47]	[−0.21, 0.30]	[−0.31, 0.21]	[−0.33, 0.14]	[−0.29, 0.17]
DA 投与群 (N = 86)	例数	85	85	84	82	80
	平均値	0.27	0.22	0.18	0.00	0.02
	標準偏差	0.75	0.86	0.97	0.95	0.96
	[95% CI]	[0.11, 0.43]	[0.03, 0.40]	[−0.03, 0.39]	[−0.21, 0.21]	[−0.19, 0.24]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）		
		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	79	86	79
	平均値	−0.02	--0.07	−0.55
	標準偏差	1.06	1.09	1.01
	[95% CI]	[−0.26, 0.22]	[−0.30, 0.16]	[−0.77, −0.32]
DA 投与群 (N = 86)	例数	80	86	80
	平均値	−0.07	−0.09	−0.58
	標準偏差	0.94	0.93	0.99
	[95% CI]	[−0.28, 0.14]	[−0.29, 0.11]	[−0.80, −0.36]

DA：ダルベポエチン アルファ
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-16

表 2.7.6.15-15　Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計（MBA4-5, FAS）

Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	86	86	86	86	86
	<−2.0	0	0	--	0	0
	−2.0≦～<−1.0	2 (2.3)	0	--	1 (1.2)	5 (5.8)
	−1.0≦～≦1.0	82 (95.3)	86 (100.0)	--	84 (97.7)	69 (80.2)
	1.0<～≦2.0	2 (2.3)	0	--	1 (1.2)	11 (12.8)
	2.0<	0	0	--	0	1 (1.2)
DA 投与群 (N = 86)	例数	86	86	86	86	86
	<−2.0	0	0	--	0	0
	−2.0≦～<−1.0	5 (5.8)	1 (1.2)	--	0	1 (1.2)
	−1.0≦～≦1.0	80 (93.0)	85 (98.8)	--	85 (98.8)	77 (89.5)
	1.0<～≦2.0	1 (1.2)	0	--	1 (1.2)	8 (9.3)
	2.0<	0	0	--	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 22
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	86	84	81	79	79
	<−2.0	3 (3.5)	3 (3.6)	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)
	−2.0≦～<−1.0	6 (7.0)	14 (16.7)	13 (16.0)	13 (16.5)	12 (15.2)
	−1.0≦～≦1.0	56 (65.1)	51 (60.7)	53 (65.4)	54 (68.4)	53 (67.1)
	1.0<～≦2.0	17 (19.8)	11 (13.1)	8 (9.9)	5 (6.3)	9 (11.4)
	2.0<	4 (4.7)	5 (6.0)	5 (6.2)	5 (6.3)	3 (3.8)
DA 投与群 (N = 86)	例数	85	85	84	82	80
	<−2.0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.8)
	−2.0≦～<−1.0	1 (1.2)	6 (7.1)	8 (9.5)	7 (8.5)	7 (8.8)
	−1.0≦～≦1.0	73 (85.9)	60 (70.6)	55 (65.5)	59 (72.0)	57 (71.3)
	1.0<～≦2.0	10 (11.8)	18 (21.2)	20 (23.8)	15 (18.3)	13 (16.3)
	2.0<	1 (1.2)	0	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	79	86	79
	<−2.0	3 (3.8)	4 (4.7)	5 (6.3)
	−2.0≦～<−1.0	8 (10.1)	10 (11.6)	18 (22.8)
	−1.0≦～≦1.0	54 (68.4)	57 (66.3)	51 (64.6)
	1.0<～≦2.0	13 (16.5)	14 (16.3)	4 (5.1)
	2.0<	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)
DA 投与群 (N = 86)	例数	80	86	80
	<−2.0	2 (2.5)	2 (2.3)	5 (6.3)
	−2.0≦～<−1.0	6 (7.5)	7 (8.1)	18 (22.5)
	−1.0≦～≦1.0	63 (78.8)	68 (79.1)	55 (68.8)
	1.0<～≦2.0	9 (11.3)	9 (10.5)	2 (2.5)
	2.0<	0	0	0

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-17

2.7.6.15.4.4.6 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

JTZ-951 投与群では，Week 0～Week 4（初期投与期）に，JTZ-951 を初回用量の 4 mg/日で投与し，ダルベポエチン アルファはプラセボを週 1 回投与した。Week 4 以降（維持投与期）は，JTZ-951 は維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節し，ダルベポエチン アルファはプラセボを週 1 回投与した。

ダルベポエチン アルファ投与群では，Week 0～Week 4（初期投与期）に，前観察期に投与されていた ESA の週あたりの総投与量に応じてダルベポエチン アルファを 10～40 μg/週で投与し，JTZ-951 はプラセボを 1 日 1 回投与した。Week 4 以降（維持投与期）は維持用量として 5 μg/週から 60 μg/週までの範囲内で用量を調節し，JTZ-951 はプラセボを 1 日 1 回投与した。

FAS の JTZ-951 投与群の各 Visit 間及び投与期間を通しての 1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計を表 2.7.6.15-16，その分布図を図 2.7.6.15-6，ダルベポエチン アルファ投与群の各 Visit 間及び投与期間を通しての週あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計を表 2.7.6.15-17，その分布図を図 2.7.6.15-7 に示した。

FAS の JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群のいずれの被験者においても，治験実施計画書の規定に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。

FAS の JTZ-951 投与群の Week 20～Week 24 の平均処方量は 4.26 mg/日であった。Week 20～Week 24 で処方量が 0.5 mg/日未満の被験者の割合は 2.5%（2 名），0.5 mg/日以上 1.5 mg/日未満の被験者の割合は 11.4%（9 名），1.5 mg/日以上 3.0 mg/日未満の被験者の割合は 21.5%（17 名），3.0 mg/日以上 5.0 mg/日未満の被験者の割合は 27.8%（22 名），5.0 mg/日以上 7.0 mg/日未満の被験者の割合は 13.9%（11 名），7.0 mg/日以上の被験者の割合は 22.8%（18 名）であった。また，投与期間を通しての平均処方量は 3.95 mg/日であった。投与期間を通しての処方量が 0.5 mg/日未満の被験者はなく，0.5 mg/日以上 1.5 mg/日未満の被験者の割合は 2.3%（2 名），1.5 mg/日以上 3.0 mg/日未満の被験者の割合は 30.2%（26 名），3.0 mg/日以上 5.0 mg/日未満の被験者の割合は 39.5%（34 名），5.0 mg/日以上 7.0 mg/日未満の被験者の割合は 26.7%（23 名），7.0 mg/日以上の被験者の割合は 1.2%（1 名）であった。

FAS のダルベポエチン アルファ投与群の Week 0～Week 4 の平均処方量は 19.390 μg/週，Week 20～Week 24 の平均処方量は 16.976 μg/週であった。また，投与期間を通しての平均処方量は 17.506 μg/週であった。

表 2.7.6.15-16　JTZ-951 投与群の 1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計（MBA4-5，FAS）

処方量（mg/日）		Week 0～ Week 2	Week 2～ Week 4	Week 0～ Week 4	Week 4～ Week 8	Week 8～ Week 12
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	86	86	86	86	86
	平均値	4.00	3.94	3.97	3.79	3.75
	標準偏差	0.00	0.39	0.19	1.29	2.09
	＜0.5	0	0	0	2 (2.3)	4 (4.7)
	0.5≦～＜1.5	0	1 (1.2)	0	3 (3.5)	9 (10.5)
	1.5≦～＜3.0	0	0	1 (1.2)	18 (20.9)	22 (25.6)
	3.0≦～＜5.0	86 (100.0)	85 (98.8)	85 (98.8)	45 (52.3)	26 (30.2)
	5.0≦～＜7.0	0	0	0	18 (20.9)	16 (18.6)
	7.0≦	0	0	0	0	9 (10.5)

処方量（mg/日）		Week 12～ Week 16	Week 16～ Week 20	Week 20～ Week 22	Week 22～ Week 24	Week 20～ Week 24	Week 0～ EOT
JTZ-951 投与群 (N = 86)	例数	85	82	79	79	79	86
	平均値	3.87	4.04	4.19	4.32	4.26	3.95
	標準偏差	2.45	2.62	2.56	2.54	2.54	1.68
	＜0.5	4 (4.7)	4 (4.9)	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (2.5)	0
	0.5≦～＜1.5	14 (16.5)	12 (14.6)	10 (12.7)	9 (11.4)	9 (11.4)	2 (2.3)
	1.5≦～＜3.0	17 (20.0)	18 (22.0)	15 (19.0)	17 (21.5)	17 (21.5)	26 (30.2)
	3.0≦～＜5.0	22 (25.9)	20 (24.4)	23 (29.1)	22 (27.8)	22 (27.8)	34 (39.5)
	5.0≦～＜7.0	14 (16.5)	9 (11.0)	9 (11.4)	11 (13.9)	11 (13.9)	23 (26.7)
	7.0≦	14 (16.5)	19 (23.2)	20 (25.3)	18 (22.8)	18 (22.8)	1 (1.2)

例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-18

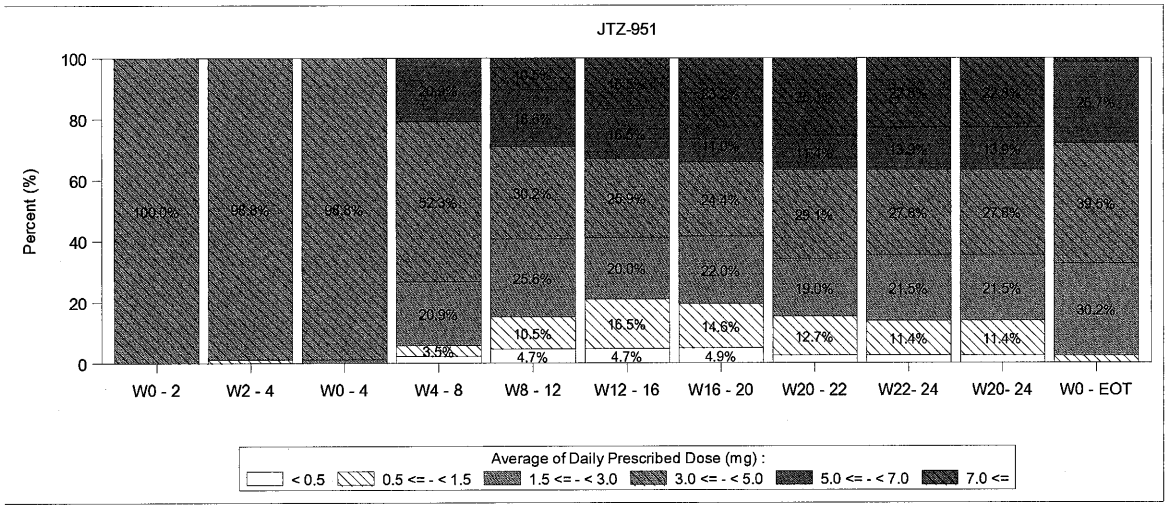


図 2.7.6.15-6　　JTZ-951 投与群の 1 日あたりの処方量のカテゴリー集計（MBA4-5, FAS）

W0 - 2：Week 0～Week 2
W2 - 4：Week 2～Week 4
W0 - 4：Week 0～Week 4
W4 - 8：Week 4～Week 8
W8 - 12：Week 8～Week 12
W12 - 16：Week 12～Week 16
W16 - 20：Week 16～Week 20
W20 - 22：Week 20～Week 22
W22 - 24：Week 22～Week 24
W20 - 24：Week 20～Week 24
W0 - EOT：Week 0～投与終了時評価
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
例数は表 2.7.6.15-16 参照
Source：CTD5.3.5.1-4 図 11-7

表 2.7.6.15-17　ダルベポエチン アルファ投与群の週あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計（MBA4-5，FAS）

処方量（μg/週）		Week 0～Week 2	Week 2～Week 4	Week 0～Week 4	Week 4～Week 8	Week 8～Week 12
DA投与群(N＝86)	例数	86	86	86	86	85
	平均値	19.419	19.360	19.390	18.149	17.002
	標準偏差	9.924	9.994	9.955	9.105	9.554
	＜2.5	0	0	0	0	3 (3.5)
	2.5≦～＜7.5	0	1 (1.2)	0	5 (5.8)	6 (7.1)
	7.5≦～＜12.5	27 (31.4)	26 (30.2)	27 (31.4)	22 (25.6)	22 (25.9)
	12.5≦～＜17.5	20 (23.3)	20 (23.3)	20 (23.3)	25 (29.1)	26 (30.6)
	17.5≦～＜25	17 (19.8)	17 (19.8)	17 (19.8)	15 (17.4)	10 (11.8)
	25≦～＜35	12 (14.0)	12 (14.0)	12 (14.0)	14 (16.3)	14 (16.5)
	35≦～＜45	10 (11.6)	10 (11.6)	10 (11.6)	5 (5.8)	3 (3.5)
	45≦～＜55	0	0	0	0	1 (1.2)
	55≦	0	0	0	0	0

処方量（μg/週）		Week 12～Week 16	Week 16～Week 20	Week 20～Week 22	Week 22～Week 24	Week 20～Week 24	Week 0～EOT
DA投与群(N＝86)	例数	85	84	82	80	82	86
	平均値	16.598	16.472	16.961	16.875	16.976	17.506
	標準偏差	9.942	10.531	10.836	11.063	10.892	9.263
	＜2.5	4 (4.7)	3 (3.6)	2 (2.4)	2 (2.5)	2 (2.4)	0
	2.5≦～＜7.5	6 (7.1)	10 (11.9)	9 (11.0)	10 (12.5)	10 (12.2)	6 (7.0)
	7.5≦～＜12.5	23 (27.1)	23 (27.4)	19 (23.2)	22 (27.5)	22 (26.8)	24 (27.9)
	12.5≦～＜17.5	21 (24.7)	19 (22.6)	20 (24.4)	16 (20.0)	17 (20.7)	24 (27.9)
	17.5≦～＜25	18 (21.2)	12 (14.3)	13 (15.9)	14 (17.5)	14 (17.1)	16 (18.6)
	25≦～＜35	8 (9.4)	12 (14.3)	14 (17.1)	11 (13.8)	12 (14.6)	13 (15.1)
	35≦～＜45	4 (4.7)	4 (4.8)	3 (3.7)	3 (3.8)	3 (3.7)	2 (2.3)
	45≦～＜55	0	0	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.2)
	55≦	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)	0

例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-19

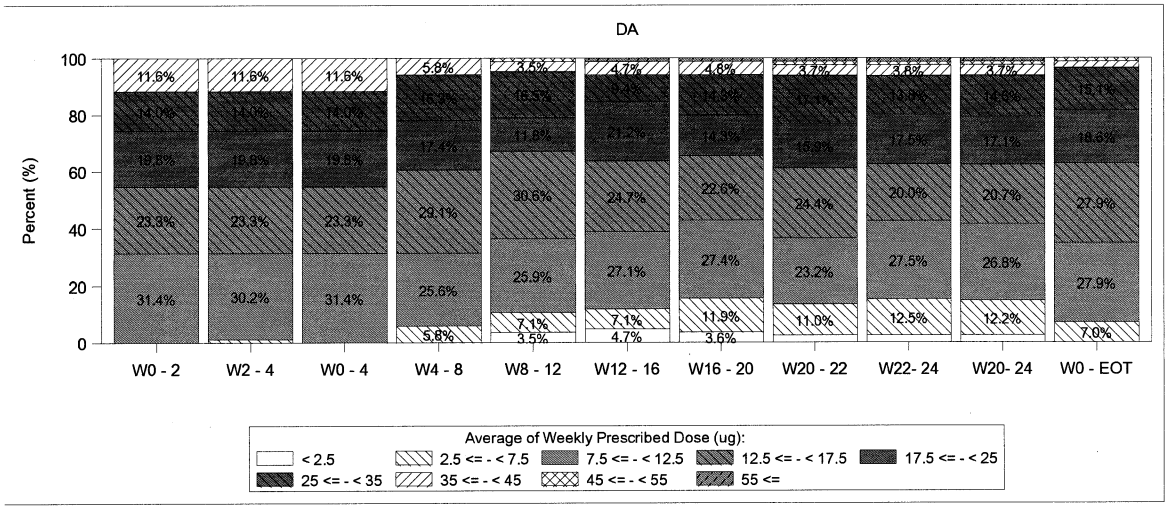


図 2.7.6.15-7　ダルベポエチン アルファ投与群の週あたりの処方量のカテゴリー集計（MBA4-5，FAS）

W0 - 2：Week 0～Week 2
W2 - 4：Week 2～Week 4
W0 - 4：Week 0～Week 4
W4 - 8：Week 4～Week 8
W8 - 12：Week 8～Week 12
W12 - 16：Week 12～Week 16
W16 - 20：Week 16～Week 20
例数は表 2.7.6.15-17 参照
Source：CTD5.3.5.1-4 図 11-8

W20 - 22：Week 20～Week 22
W22 - 24：Week 22～Week 24
W20 - 24：Week 20～Week 24
W0 - EOT：Week 0～投与終了時評価
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日

2.7.6.15.4.4.7 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

FAS の投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計を表 2.7.6.15-18 に示した。

FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は，JTZ-951 投与群では 2.0 回，ダルベポエチン アルファ投与群では 1.4 回であった。

FAS の JTZ-951 投与群の投与期間を通しての用量調節回数が 3 回以下の被験者の割合は 9 割超であった。投与期間を通して治験薬の用量を調節しなかった被験者の割合は 11.6%（10 名）であった。治験薬の用量調節が 1 回の被験者の割合は 15.1%（13 名），2 回の被験者の割合は 47.7%（41 名），3 回の被験者の割合は 17.4%（15 名），4 回の被験者の割合は 7.0%（6 名），5 回の被験者の割合は 1.2%（1 名）であり，6 回以上の被験者は認められなかった。

FAS のダルベポエチン アルファ投与群の投与期間を通しての用量調節回数が 3 回以下の被験者の割合は 9 割超であった。投与期間を通して治験薬の用量を調節しなかった被験者の割合は 25.6%（22 名）であった。治験薬の用量調節が 1 回の被験者の割合は 23.3%（20 名），2 回の被験者の割合は 38.4%（33 名），3 回の被験者の割合は 8.1%（7 名），4 回の被験者の割合は 3.5%（3 名），5 回の被験者の割合は 1.2%（1 名）であり，6 回以上の被験者は認められなかった。

表 2.7.6.15-18　投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計（MBA4-5，FAS）

用量調節回数（回）	Week 0～EOT	
	JTZ-951 投与群	ダルベポエチン アルファ投与群
例数	86	86
平均値±標準偏差	2.0 ± 1.1	1.4 ± 1.1
0	10 (11.6)	22 (25.6)
1	13 (15.1)	20 (23.3)
2	41 (47.7)	33 (38.4)
3	15 (17.4)	7 (8.1)
4	6 (7.0)	3 (3.5)
5	1 (1.2)	1 (1.2)
6≦	0	0

度数集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-20

2.7.6.15.4.4.8 治験期間中の鉄剤使用状況

FAS の治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計を表 2.7.6.15-19，FAS の静注鉄剤使用被験者及び全被験者の静注鉄剤使用量を表 2.7.6.15-20 及び表 2.7.6.15-21 に示した。

FAS の JTZ-951 投与群で，JTZ-951 と経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者の割合は 1.2%（1 名），経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 2.3%（2 名），鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 43.0%（37 名），経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 53.5%（46 名）であった。

FAS のダルベポエチン アルファ投与群で，ダルベポエチン アルファと経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者の割合は 2.3%（2 名），経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 3.5%（3 名），鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 32.6%（28 名），経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 61.6%（53 名）であった。

FAS の治験薬の投与期間全体（Week 0，中止後観察日及び F-up Visit を除く）に静注鉄剤を使用した被験者数は，JTZ-951 投与群で 86 名中 22 名，ダルベポエチン アルファ投与群で 86 名中 19 名であった。治験薬の投与期間全体で，静注鉄剤使用量の全被験者での平均値は，JTZ-951 投与群で 74.0 mg，ダルベポエチン アルファ投与群で 70.2 mg であった。いずれの投与群でも，静注鉄剤の併用禁止期間（Week 4 まで）以降，静注鉄剤使用量は治験薬の投与期間を通してほぼ一定であった。

表 2.7.6.15-19　治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計（MBA4-5，FAS）

項目			JTZ-951 投与群 (N = 86)	DA 投与群 (N = 86)
経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		1 (1.2)	2 (2.3)
	経口鉄剤のみ投与		2 (2.3)	3 (3.5)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		37 (43.0)	28 (32.6)
	無		46 (53.5)	53 (61.6)
静注鉄剤の投与		有*1	23 (26.7)	20 (23.3)
		無	63 (73.3)	66 (76.7)

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：Week 0，中止後観察日及び F-up Visit に投与された被験者を含む。
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-21

表 2.7.6.15-20　静注鉄剤使用被験者の静注鉄剤使用量（MBA4-5，FAS）

記述統計量		静注鉄剤　使用量（mg）					
		Week 0	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
JTZ-951 投与群 (N = 86)	静注鉄剤使用被験者数	0	0	0	6	7	12
	平均値	--	--	--	100.0	142.9	160.0
	標準偏差	--	--	--	42.0	21.4	76.3
DA 投与群 (N = 86)	静注鉄剤使用被験者数	0	0	0	8	9	8
	平均値	--	--	--	105.0	124.4	155.0
	標準偏差	--	--	--	52.1	42.2	75.4

記述統計量		静注鉄剤　使用量（mg）				
		Week 20	Week 22	Week 24	F-up Visit	投与期間全体*1
JTZ-951 投与群 (N = 86)	静注鉄剤使用被験者数	11	10	11	9	22
	平均値	94.5	72.0	90.9	66.7	289.1
	標準偏差	44.8	36.8	50.9	20.0	150.6
DA 投与群 (N = 86)	静注鉄剤使用被験者数	11	8	5	4	19
	平均値	160.0	70.0	64.0	60.0	317.9
	標準偏差	85.8	18.5	21.9	23.1	152.9

DA：ダルベポエチン アルファ
*1：Week 0，中止後観察日及び F-up Visit の使用量を除く。
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-22

表 2.7.6.15-21　全被験者の静注鉄剤使用量（MBA4-5，FAS）

記述統計量		静注鉄剤　使用量（mg）					
		Week 0	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
JTZ-951 投与群 (N＝86)	例数	86	86	86	86	85	82
	平均値	0.0	0.0	0.0	7.0	11.8	23.4
	標準偏差	0.0	0.0	0.0	27.6	39.9	63.5
DA 投与群 (N＝86)	例数	86	86	86	85	85	84
	平均値	0.0	0.0	0.0	9.9	13.2	14.8
	標準偏差	0.0	0.0	0.0	34.3	40.7	50.7

記述統計量		静注鉄剤　使用量（mg）				
		Week 20	Week 22	Week 24	F-up Visit	投与期間全体*1
JTZ-951 投与群 (N＝86)	例数	79	79	79	79	86
	平均値	13.2	9.1	12.7	7.6	74.0
	標準偏差	36.6	27.1	36.5	22.3	147.3
DA 投与群 (N＝86)	例数	82	80	80	80	86
	平均値	21.5	7.0	4.0	3.0	70.2
	標準偏差	62.6	21.8	16.4	13.9	150.2

DA：ダルベポエチン アルファ
*1：Week 0，中止後観察日及び F-up Visit の使用量を除く。
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-23

2.7.6.15.4.4.9 Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）外を示した患者の割合

FAS の Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）外を一度でも示した被験者の割合を表 2.7.6.15-22 に示した。

FAS の Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲外を一度でも示した被験者の割合は，JTZ-951 投与群で 80.2%（95% CI：70.2%～88.0%），ダルベポエチン アルファ投与群で 75.6%（95% CI：65.1%～84.2%）であった。

表 2.7.6.15-22　Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）外を示した被験者の割合（MBA4-5，FAS）

	JTZ-951 投与群 (N＝86)	ダルベポエチン アルファ投与群 (N＝86)
例数	69	65
割合 [95% CI]	80.2% [70.2%, 88.0%]	75.6% [65.1%, 84.2%]

Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-24

2.7.6.15.4.4.10 Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合

FAS の Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を一度でも示した被験者の割合を表 2.7.6.15-23 に示した。

FAS の JTZ-951 投与群の Week 4 以降に Hb 濃度が一度でも 8.0 g/dL 未満を示した被験者の割合は 1.2%（95% CI：0.0%～6.3%），一度でも 13.0 g/dL 以上を示した被験者の割合は 12.8%（95% CI：6.6%～21.7%）であった。ダルベポエチン アルファ投与群の Week 4 以降に Hb 濃度が一度でも 8.0 g/dL 未満を示した被験者はなく，一度でも 13.0 g/dL 以上を示した被験者の割合は 2.3%（95% CI：0.3%～8.1%）であった。

表 2.7.6.15-23　Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した被験者の割合（MBA4-5，FAS）

	JTZ-951 投与群 (N = 86)		ダルベポエチン アルファ投与群 (N = 86)	
	8.0 g/dL 未満	13.0 g/dL 以上	8.0 g/dL 未満	13.0 g/dL 以上
例数	1	11	0	2
割合 [95% CI]	1.2% [0.0%, 6.3%]	12.8% [6.6%, 21.7%]	0.0% [0.0%, 4.2%]	2.3% [0.3%, 8.1%]

Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-25

2.7.6.15.4.4.11 Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

FAS の Week 24 までのいずれかの 4 週間に Hb 濃度の増加量が 2.0 g/dL を超えた被験者の割合を表 2.7. 6.15-24 に示した。

FAS で，Week 24 までのいずれかの 4 週間に Hb 濃度の増加量が 2.0 g/dL を超えた被験者は，JTZ-951 投与群で Week 0～Week 4 に 1.2%（1 名），Week 8～Week 12 に 1.2%（1 名）であり，ダルベポエチン アルファ投与群では認められなかった。

表 2.7. 6.15-24　Week 24 までのいずれかの 4 週間に Hb 濃度の増加量が 2.0 g/dL を超えた被験者の割合（MBA4-5，FAS）

		Week 0～ Week 4	Week 4～ Week 8	Week 8～ Week 12	Week 12～ Week 16	Week 16～ Week 20	Week 20～ Week 24
JTZ-951 投与群 (N = 86)	評価例数	86	86	84	81	79	79
	例数	1	0	1	0	0	0
	割合 [95% CI]	1.2% [0.0%, 6.3%]	0.0% [0.0%, 4.2%]	1.2% [0.0%, 6.5%]	0.0% [0.0%, 4.5%]	0.0% [0.0%, 4.6%]	0.0% [0.0%, 4.6%]

		Week 0～ Week 4	Week 4～ Week 8	Week 8～ Week 12	Week 12～ Week 16	Week 16～ Week 20	Week 20～ Week 24
DA 投与群 (N = 86)	評価例数	86	85	85	84	82	80
	例数	0	0	0	0	0	0
	割合 [95% CI]	0.0% [0.0%, 4.2%]	0.0% [0.0%, 4.2%]	0.0% [0.0%, 4.2%]	0.0% [0.0%, 4.3%]	0.0% [0.0%, 4.4%]	0.0% [0.0%, 4.5%]

DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 11-26

2.7.6.15.4.5 その他の有効性評価項目

2.7.6.15.4.5.1 赤血球関連パラメータ

JTZ-951 投与群の Ret 数，Ht 値及び RBC 数はベースラインと同程度の値を推移した。MCV，MCH，MCHC 及び RDW に明らかな変動は認められなかった。ダルベポエチン アルファ投与群の Ret 数，Ht 値及び RBC 数はベースラインと同程度の値を推移した。MCV，MCH，MCHC 及び RDW に明らかな変動は認められなかった（「CTD5.3.5.1-4 11.4.3.1 項」参照）。

2.7.6.15.4.5.2 鉄関連検査

JTZ-951 投与群の血清鉄は Week 4 まで上昇し，その後，ベースラインより高い値を推移した。TIBC は Week 8 まで上昇し，その後，同程度の値を推移した。TSAT はベースラインと同程度の値を推移した。フェリチンは，Week 4 まで低下傾向を示した後に上昇傾向を示し，Week 12 以降はベースラインより高い値を推移した。sTfR は低下傾向を示した。ヘプシジンは Week 2 で低下し，その後，ベースラインより低い値を推移した。ダルベポエチン アルファ投与群の血清鉄，TIBC 及び TSAT はベースラインと同程度の値を推移した。フェリチンは Week 4 まで低下傾向を示した後に上昇傾向を示し，Week 16 以降はベースラインと同程度の値を推移した。sTfR は Week 4 まで上昇傾向を示し，その後，低下傾向を示した。ヘプシジンに明らかな変動は認められなかった（「CTD5.3.5.1-4 11.4.3.2 項」参照）。

2.7.6.15.5 安全性の評価

2.7.6.15.5.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

治験薬が投与された JTZ-951 投与群 87 名，ダルベポエチン アルファ投与群 86 名の合計 173 名の被験者は，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施され，安全性解析対象集団として採用された。

安全性解析対象集団の治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.15-25 に示した。

JTZ-951 投与群では，Week 0～Week 4（初期投与期）に，JTZ-951 を初回用量の 4 mg/日で投与し，ダルベポエチン アルファはプラセボを週 1 回投与した。Week 4 以降（維持投与期）は，JTZ-951 は維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節し，ダルベポエチン アルファはプラセボを週 1 回投与した。

ダルベポエチン アルファ投与群では，Week 0～Week 4（初期投与期）に，前観察期に投与されていた ESA の週あたりの総投与量に応じてダルベポエチン アルファを 10～40 μg/週で投与し，JTZ-951 はプラセボを 1 日 1 回投与した。Week 4 以降（維持投与期）は維持用量として 5 μg/週から 60 μg/週までの範囲内で用量を調節し，JTZ-951 はプラセボを 1 日 1 回投与した。

JTZ-951 投与群の曝露期間 141 日以上 169 日未満の被験者は 48 名（55.2%），169 日以上の被験者は 23 名（26.4%）であった。

ダルベポエチン アルファ投与群の曝露期間 141 日以上 169 日未満の被験者は 69 名（80.2%），169 日以上の被験者は 7 名（8.1%）であった。

表 2.7.6.15-25　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA4-5）

投与群	曝露期間（日）						
	<29	29≦～<57	57≦～<85	85≦～<113	113≦～<141	141≦～<169	169≦
JTZ-951 (N = 87)	1 (1.1)	0	3 (3.4)	4 (4.6)	8 (9.2)	48 (55.2)	23 (26.4)
DA (N = 86)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	6 (7.0)	2 (2.3)	69 (80.2)	7 (8.1)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-1

2.7.6.15.5.2 有害事象

2.7.6.15.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.15-26 に示した。

JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群に死亡は認められなかった。また，JTZ-951 投与群では，その他の重篤な有害事象（死亡を除く）が 13 名（14.9%）に認められたが，重篤な副作用は認められなかった。ダルベポエチン アルファ投与群では，その他の重篤な有害事象（死亡を除く）が 12 名（14.0%）に認められたが，重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象(死亡及びその他の重篤な有害事象を除く)は，JTZ-951 投与群で 2 名(2.3%)に，ダルベポエチン アルファ投与群で 1 名（1.2%）に認められた。

有害事象は，JTZ-951 投与群で 76 名(87.4%)に，ダルベポエチン アルファ投与群で 72 名(83.7%)に認められた。また，副作用は，JTZ-951 投与群で 4 名（4.6%）に，ダルベポエチン アルファ投与群で 3 名（3.5%）に認められた。重症度が高度の有害事象は，JTZ-951 投与群で 2 名（2.3%）に認められ，ダルベポエチン アルファ投与群では認められなかった。

表 2.7.6.15-26　有害事象の要約（MBA4-5）

項目	JTZ-951 投与群（N = 87）	DA 投与群（N = 86）
全有害事象	76 (87.4)	72 (83.7)
高度な有害事象	2 (2.3)	0
副作用	4 (4.6)	3 (3.5)
死亡	0	0
重篤な有害事象*1	13 (14.9)	12 (14.0)
重篤な副作用*1	0	0
有害事象による中止*2	2 (2.3)	1 (1.2)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-6

2.7.6.15.5.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象の発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-26 に示した。

有害事象は，JTZ-951 投与群で 87 名中 76 名（87.4%）に 246 件，ダルベポエチン アルファ投与群で 86 名中 72 名（83.7%）に 247 件発現した。

10%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，JTZ-951 投与群では「感染症および寄生虫症」が 41 名（47.1%）に 67 件，「胃腸障害」が 25 名（28.7%）に 36 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 24 名（27.6%）に 35 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 16 名（18.4%）に 20 件，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 14 名（16.1%）に 16 件，「皮膚および皮下組織障害」が 12 名（13.8%）に 15 件，「眼障害」が 9 名（10.3%）に 13 件であった。また，ダルベポエチン アルファ投与群では，「感染症および寄生虫症」が 43 名（50.0%）に 76 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 29 名（33.7%）に 40 件，「胃腸障害」が 17 名（19.8%）に 34 件，「皮膚および皮下組織障害」が 14 名（16.3%）に 17 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 13 名（15.1%）に 22 件，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 12 名（14.0%）に 15 件であった。

いずれの投与群でも，「感染症および寄生虫症」が最も多く発現した。

2.7.6.15.5.2.3 有害事象の重症度

重症度別有害事象発現例数は，JTZ-951 投与群で高度の有害事象が 2 名（2.3%），中等度の有害事象が 16 名（18.4%）であり，ダルベポエチン アルファ投与群では高度の有害事象はなく，中等度の有害事象が 15 名（17.4%）であった。

高度の有害事象は，JTZ-951 投与群で脳出血が 2 名に 2 件認められた。

2 名以上に認められた中等度の有害事象は，JTZ-951 投与群でシャント閉塞 2 名（2.3%）であり，ダルベポエチン アルファ投与群ではインフルエンザが 2 名（2.3%）であった。

2.7.6.15.5.2.4 発現頻度順の有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で発現率 2%以上）を表 2.7.6.15-27 に示した。

5%以上に発現した有害事象は，JTZ-951 投与群でウイルス性上気道感染が 28 名（32.2%），嘔吐が 9 名（10.3%），インフルエンザが 8 名（9.2%），背部痛が 6 名（6.9%），挫傷，胃腸炎，シャント狭窄，上気道の炎症が各 5 名（5.7%）であった。また，ダルベポエチン アルファ投与群ではウイルス性上気道感染が 33 名（38.4%），シャント狭窄が 9 名（10.5%），上気道の炎症が 6 名（7.0%），インフルエンザが 5 名（5.8%）であった。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象のうち，ダルベポエチン アルファ投与群よりも JTZ-951 投与群で発現率が 2 倍以上高い有害事象は嘔吐及び胃腸炎であった。

表 2.7.6.15-27　発現頻度順の有害事象（MBA4-5，いずれかの投与群で発現率 2%以上）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	JTZ-951 投与群 (N = 87)	DA 投与群 (N = 86)
ウイルス性上気道感染	28 (32.2)	33 (38.4)
嘔吐	9 (10.3)	2 (2.3)
インフルエンザ	8 (9.2)	5 (5.8)
背部痛	6 (6.9)	3 (3.5)
挫傷	5 (5.7)	3 (3.5)
胃腸炎	5 (5.7)	0
シャント狭窄	5 (5.7)	9 (10.5)
上気道の炎症	5 (5.7)	6 (7.0)
咽頭炎	4 (4.6)	0
シャント閉塞	4 (4.6)	4 (4.7)
気管支炎	3 (3.4)	1 (1.2)
便秘	3 (3.4)	1 (1.2)
高血圧	3 (3.4)	2 (2.3)
大腸ポリープ	3 (3.4)	1 (1.2)
悪心	3 (3.4)	1 (1.2)
処置による低血圧	3 (3.4)	4 (4.7)
そう痒症	3 (3.4)	0
網膜出血	3 (3.4)	3 (3.5)
皮膚剥脱	3 (3.4)	1 (1.2)
創傷	3 (3.4)	0
下腹部痛	2 (2.3)	0
C-反応性蛋白増加	2 (2.3)	2 (2.3)
脳出血	2 (2.3)	0
咳嗽	2 (2.3)	2 (2.3)
下痢	2 (2.3)	4 (4.7)
浮動性めまい	2 (2.3)	0
眼乾燥	2 (2.3)	0
腸炎	2 (2.3)	2 (2.3)
鼻出血	2 (2.3)	1 (1.2)
擦過傷	2 (2.3)	4 (4.7)
フィブリン D ダイマー増加	2 (2.3)	1 (1.2)
血尿	2 (2.3)	1 (1.2)
筋痙縮	2 (2.3)	0
筋骨格痛	2 (2.3)	1 (1.2)
四肢痛	2 (2.3)	4 (4.7)
歯周炎	2 (2.3)	1 (1.2)
発熱	2 (2.3)	1 (1.2)
アレルギー性鼻炎	2 (2.3)	0
回転性めまい	2 (2.3)	1 (1.2)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-8

表 2.7.6.15-27　発現頻度順の有害事象（MBA4-5，いずれかの投与群で発現率 2%以上）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	JTZ-951 投与群 (N = 87)	DA 投与群 (N = 86)
接触皮膚炎	1 (1.1)	4 (4.7)
関節痛	0	4 (4.7)
過角化	1 (1.1)	3 (3.5)
湿疹	0	3 (3.5)
腹痛	1 (1.1)	2 (2.3)
関節炎	1 (1.1)	2 (2.3)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	2 (2.3)
靭帯捻挫	1 (1.1)	2 (2.3)
歯周病	1 (1.1)	2 (2.3)
口内炎	1 (1.1)	2 (2.3)
熱傷	1 (1.1)	2 (2.3)
カルニチン欠損症	0	2 (2.3)
頭痛	0	2 (2.3)
外耳炎	0	2 (2.3)
爪囲炎	0	2 (2.3)
発疹	0	2 (2.3)
血管穿刺部位そう痒感	0	2 (2.3)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-8

2.7.6.15.5.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.15-28 に示した。

副作用は，JTZ-951 投与群で 87 名中 4 名（4.6%）に 4 件認められ，フィブリン D ダイマー増加が 2 名（2.3%）に 2 件，網膜出血及び C-反応性蛋白増加が各 1 名（1.1%）に 1 件であった。ダルベポエチン アルファ投与群では 86 名中 3 名（3.5%）に 3 件認められ，網膜出血が 2 名（2.3%）に 2 件，肝機能異常が 1 名（1.2%）に 1 件であった。

表 2.7.6.15-28　副作用の発現例数及び発現件数（MBA4-5）

副作用名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 87)		DA 投与群 (N = 86)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	4	4 (4.6)	3	3 (3.5)
眼障害	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)
網膜出血	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)
肝胆道系障害	0	0	1	1 (1.2)
肝機能異常	0	0	1	1 (1.2)
臨床検査	3	3 (3.4)	0	0
C-反応性蛋白増加	1	1 (1.1)	0	0
フィブリンＤダイマー増加	2	2 (2.3)	0	0

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-9

2.7.6.15.5.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.15-29，その他の重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-4 14.3.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.15-30，他の重要な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.1-4 14.3.3.3」に示した。

その他の重篤な有害事象（死亡を除く）は，JTZ-951 投与群で 87 名中 13 名（14.9%）に 18 件，ダルベポエチン アルファ投与群では 86 名中 12 名（14.0%）に 14 件認められた。

JTZ-951 投与群の重篤な有害事象は，シャント閉塞が 3 件，シャント狭窄及び脳出血が各 2 件，熱性痙攣，大腸炎，僧帽弁閉鎖不全症，急性心筋梗塞，肺塞栓症，大腸ポリープ，偽膜性大腸炎，硝子体出血，腎盂腎炎，変形性脊椎症及び脊椎すべり症が各 1 件であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。JTZ-951 投与群の重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，脳出血の 2 件であった。

ダルベポエチン アルファ投与群の重篤な有害事象は，シャント狭窄及びシャント閉塞が各 2 件，白内障，糖尿病性壊疽，狭心症，回転性めまい，虫垂炎，うっ血性心不全，不整脈，無水晶体眼，腎盂の悪性新生物及び大腿骨骨折が各 1 件であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。ダルベポエチン アルファ投与群のその他の重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，糖尿病性壊疽及び大腿骨骨折の各 1 件であった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象及び投与終了後の観察中止の原因となった有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象は，JTZ-951 投与群で 87 名中 2 名（2.3%）に 2 件，ダルベポエチン アルファ投与群では 86 名中 1 名（1.2%）に 1 件認められた。JTZ-951 投与群の他の重要な有害事象は，腎癌及び肝硬変が各 1 件であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。ダルベポエチン アルファ投与群の他の重要な有害事象は，高血圧が 1 件であり，治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.15-29　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA4-5）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.20.0）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/65 歳）	JTZ-951	シャント閉塞	80	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	57
[redacted]（女性/62 歳）	DA	白内障	18	10 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	114
[redacted]（男性/70 歳）	DA	糖尿病性壊疽	89	15 μg/週	中等度	関連なし	投与中止	有	後遺症あり*1	25
[redacted]（男性/69 歳）	DA	シャント狭窄	8	15 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	9
[redacted]（男性/67 歳）	DA	狭心症	51	15 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1
[redacted]（男性/59 歳）	DA	回転性めまい	5	15 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	14
[redacted]（男性/72 歳）	JTZ-951	シャント狭窄	71	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	39
[redacted]（男性/34 歳）	JTZ-951	熱性痙攣	57	6 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	6
[redacted]（男性/55 歳）	DA	虫垂炎	177	--*2	中等度	関連なし	非該当	有	回復	28
[redacted]（男性/71 歳）	DA	うっ血性心不全	91	30 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	9
		シャント狭窄	117	20 μg/週	中等度	関連なし	休薬	有	回復	8
[redacted]（男性/70 歳）	DA	不整脈	101	15 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted]（男性/74 歳）	JTZ-951	脳出血	27	4 mg	高度	関連なし	投与中止	無	未回復	--

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：回復したが後遺症あり
*2：治験薬投与終了後の発現
*3：休薬中の発現
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-11

表 2.7.6.15-29　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA4-5）（続き）

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日(Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/63 歳)	JTZ-951	大腸炎	64	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	13
		僧帽弁閉鎖不全症	101	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted](男性/63 歳)	JTZ-951	シャント閉塞	134	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	5
[redacted](女性/66 歳)	JTZ-951	急性心筋梗塞	108	0 mg*3	中等度	関連なし	休薬	有	回復	18
[redacted](男性/67 歳)	JTZ-951	シャント閉塞	141	1 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	8
		肺塞栓症	141	1 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	4
[redacted](女性/66 歳)	JTZ-951	大腸ポリープ	11	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	2
		シャント狭窄	57	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	23
		偽膜性大腸炎	95	4 mg	中等度	関連なし	休薬	有	軽快	--
[redacted](女性/60 歳)	JTZ-951	硝子体出血	144	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	31
[redacted](男性/69 歳)	DA	シャント閉塞	18	10 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1
[redacted](男性/62 歳)	JTZ-951	脳出血	70	2 mg	高度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
[redacted](男性/73 歳)	DA	無水晶体眼	29	15 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	35
[redacted](女性/57 歳)	JTZ-951	腎盂腎炎	72	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	22
[redacted](男性/69 歳)	DA	腎盂の悪性新生物	104	30 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted](女性/75 歳)	DA	シャント閉塞	66	10 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	13
		大腿骨骨折	152	15 μg/週	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	64
[redacted](女性/71 歳)	JTZ-951	変形性脊椎症	134	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
		脊椎すべり症	134	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：回復したが後遺症あり
*2：治験薬投与終了後の発現
*3：休薬中の発現
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-11

表 2.7.6.15-30　他の重要な有害事象一覧表（MBA4-5）

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日(Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/67 歳)	JTZ-951	腎癌	137	4 mg	中等度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](男性/74 歳)	JTZ-951	肝硬変	99	0 mg*1	軽度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](男性/65 歳)	DA	高血圧	3	30 μg/週	軽度	関連なし	投与中止	有	軽快	--

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：休薬中の発現
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-12

2.7.6.15.5.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.15-31 に示した。

10%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目は，JTZ-951 投与群ではリンパ球減少が 20 名（23.0%），無機リン増加が 18 名（20.7%），CRP 定量増加が 16 名（18.4%），D ダイマー増加が 13 名（14.9%）であった。また，ダルベポエチン アルファ投与群ではCRP 定量増加が 23 名（26.7%），リンパ球減少が 17 名（19.8%）であった。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目のうち，ダルベポエチン アルファ投与群よりも JTZ-951 投与群で発現率が 2 倍以上高い臨床検査項目は，無機リン増加，D ダイマー増加及び Ca 減少であった。

治験薬投与開始後，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.15-31　臨床検査異常値の発現例数（MBA4-5）

項目	方向	JTZ-951 投与群 (N = 87)	DA 投与群 (N = 86)
血小板数	減少	3 (3.4)	3 (3.5)
血小板数	増加	0	1 (1.2)
白血球数	減少	3 (3.4)	1 (1.2)
白血球数	増加	2 (2.3)	5 (5.8)
好中球	減少	0	1 (1.2)
リンパ球	減少	20 (23.0)	17 (19.8)
単球	増加	1 (1.1)	0
好酸球	増加	2 (2.3)	5 (5.8)
好塩基球	増加	1 (1.1)	0
血糖	増加	5 (5.7)	4 (4.7)
中性脂肪	増加	1 (1.1)	2 (2.3)
アルブミン	減少	1 (1.1)	0
AST	増加	1 (1.1)	0
ALT	増加	0	1 (1.2)
γ-GTP	増加	1 (1.1)	1 (1.2)
LDH	増加	2 (2.3)	0
ALP	増加	2 (2.3)	2 (2.3)
尿素窒素	増加	5 (5.7)	4 (4.7)
クレアチニン	増加	1 (1.1)	2 (2.3)
Ca	減少	5 (5.7)	2 (2.3)
Ca	増加	0	1 (1.2)
無機リン	増加	18 (20.7)	7 (8.1)
Na	減少	1 (1.1)	0
K	減少	1 (1.1)	0
K	増加	6 (6.9)	4 (4.7)
CRP 定量	増加	16 (18.4)	23 (26.7)
プロトロンビン時間	増加	3 (3.4)	1 (1.2)
APTT	増加	1 (1.1)	3 (3.5)
フィブリノゲン	増加	0	4 (4.7)
D ダイマー	増加	13 (14.9)	6 (7.0)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-13

2.7.6.15.5.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.15-32 に示した。

5%以上の被験者に異常値を認めたバイタルサイン項目は，JTZ-951 投与群で収縮期血圧増加が 14 名（16.1%），体温減少が 8 名（9.2%），拡張期血圧増加が 6 名（6.9%）であった。また，ダルベポエチン アルファ投与群では収縮期血圧増加が 15 名（17.4%），体温減少が 11 名（12.8%）であった。

JTZ-951 投与群及びダルベポエチン アルファ投与群の収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温

及び体重の平均値の推移に臨床上重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.15-32　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA4-5）

項目	方向	JTZ-951 投与群 (N = 87)	DA 投与群 (N = 86)
収縮期血圧	減少	1 (1.1)	0
収縮期血圧	増加	14 (16.1)	15 (17.4)
拡張期血圧	減少	1 (1.1)	2 (2.3)
拡張期血圧	増加	6 (6.9)	2 (2.3)
脈拍数	減少	0	1 (1.2)
脈拍数	増加	1 (1.1)	0
体温	減少	8 (9.2)	11 (12.8)
体重	減少	4 (4.6)	0
体重	増加	1 (1.1)	0

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-14

2.7.6.15.5.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

いずれの投与群でも，標準 12 誘導心電図の異常は散見されたものの，臨床上問題となる変動は認められなかった。

胸部 X 線検査での肺野所見の異常は，JTZ-951 投与群では Scr Visit 1 で 87 名中 4 名（4.6%），Week 24 で 79 名中 3 名(3.8%)に認められた。また，ダルベポエチン アルファ投与群では Scr Visit 1 で 86 名中 2 名（2.3%），Week 24 で 80 名中 3 名（3.8%）に認められた。いずれの投与群でも，胸部 X 線検査に治験薬の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

いずれの投与群でも，眼底検査の異常は散見されたものの，治験薬の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

2.7.6.15.5.6 その他の調査

2.7.6.15.5.6.1 VEGF

いずれの投与群でも，VEGF に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.15.6 考察と全般的結論

本治験では，腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象に，二重盲検，実薬対照，個体内用量調節法により，JTZ-951 の有効性（ダルベポエチン アルファとの非劣性）及び安全性を検討した。

JTZ-951 投与群では，初期投与期に，JTZ-951 を初回用量の 4 mg/日とダルベポエチン アルファのプラセボを週 1 回，4 週間投与し，維持投与期に，Hb 濃度に基づき JTZ-951 を 1 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回とダルベポエチン アルファのプラセボを週 1 回，20 週間投与した。ダルベポエチン アルファ投与群では，初期投与期に，前観察期の治療に応じた用法用量でダルベポエチン アルファを 10～40 μg/週と JTZ-951 のプラセボを 1 日 1 回，4 週間投与し，

維持投与期に，Hb 濃度に基づきダルベポエチン アルファを 5 μg から 60 μg の範囲で用量調節しながら週 1 回と JTZ-951 のプラセボを 1 日 1 回，20 週間投与した。

評価期間の Hb 濃度の平均値は，JTZ-951 投与群で 10.73 g/dL（95% CI：10.56～10.91 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で 10.85 g/dL（95% CI：10.72～10.98 g/dL）であった。JTZ-951 投与群の Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった。主要評価項目である評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差（JTZ-951 投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は−0.12 g/dL（95% CI：−0.33～0.10 g/dL）であり，2 群間の差の 95% CI の下限（−0.33 g/dL）が非劣性マージンの−1.0 g/dL を上回った。したがって，JTZ-951 のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された。

JTZ-951 投与群の Hb 濃度は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の範囲を推移した。投与終了時期の Hb 濃度の平均値は 10.70 g/dL（95% CI：10.52～10.88 g/dL），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は 77.9%（95% CI：67.7%～86.1%）であり，Hb 濃度は適切に管理された。

また，JTZ-951 の安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.16 保存期 CKD 患者対象 前期第 II 相臨床試験 貧血改善試験 [MBA2-2]

（評価資料：CTD5.3.5.2-1）

2.7.6.16.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 前期第 II 相臨床試験

－腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象とした有効性及び安全性の探索的検討－

＜貧血改善試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象として，JTZ-951 を 6 週間投与した際の有効性及び安全性について探索的に検討する。併せて薬物動態について探索的に検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 12 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，単盲検，個体内増量試験

6) 試験の構成

JTZ-951 を 1 mg/日から 5 mg/日の用量で漸増投与

7) 被験者数

計画時：20 名

解析時：22 名（PPS：18 名）

8) 対象被験者

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者

9) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

観察開始日の最初の検査を実施する前に被験者となるべき者より同意を文書で取得した。観察開始日より治験薬投与前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす患者を対象とした。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 75 歳未満の日本人患者
- 観察開始日時点において CKD stage G3a～G5（観察開始日の血液生化学的検査にて測定したクレアチニン値を用いた eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満）の患者
- ESA の投与を受けている場合，a)及び b)を満たす患者

  (a) 観察開始日前 8 週以内に測定されたヘモグロビン濃度のいずれかが 10.0 g/dL 以上の患者

(b) ESA の投与を 7 日間以上休薬し，観察開始日後 8 週以内のヘモグロビン濃度のいずれかが 10.0 g/dL 以下，かつ，観察開始日のヘモグロビン濃度に対して 0.5 g/dL 以上低下した患者

- 観察開始日の 12 週間以上前より ESA の投与を受けていない場合，a)及び b)を満たす患者
  (a) 観察開始日前 8 週以内に測定されたヘモグロビン濃度のいずれかが 10.0 g/dL 以下の患者
  (b) 観察開始日及び観察開始日後 8 週以内のヘモグロビン濃度のいずれかが 10.0 g/dL 以下の患者
- 観察開始日の TSAT が 20%，又はフェリチンが 100 ng/mL を超えている患者

【主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（観察開始日前 12 週間及び前観察期中の拡張期血圧が，1/3 を超える頻度で 100 mmHg 以上を示すなど）
- 観察開始日の AST（GOT）又は ALT（GPT）が 100 IU/L 以上の患者，あるいは肝硬変を合併する患者
- 観察開始日前 12 週以内に急性腎障害，急速進行性糸球体腎炎を罹病した患者
- うっ血性心不全（NYHA 分類において III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- 心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を合併する患者，あるいは観察開始日前 1 年以内（深部静脈血栓症は観察開始日前 24 週以内）に既往がある患者
- 増殖糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症を合併する患者，あるいは眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）を観察開始日前 24 週以内に受けた患者又は治験期間中に予定されている患者
- 大量の出血を伴う外科的手術を観察開始日前 12 週以内に受けた患者
- 観察開始日前 12 週以内に赤血球輸血を受けた患者
- 観察開始日前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者，あるいは観察開始日前 4 週以内に経口鉄剤の投与を新たに開始，中止あるいは投与量を変更した患者
- 観察開始日前 12 週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（観察開始日の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，異常ヘモグロビン症等），溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者
- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは観察開始日前 5 年以内に既往がある患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（観察開始日の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

<table>
<tr><td colspan="2">治験薬</td><td colspan="2">JTZ-951</td></tr>
<tr><td rowspan="4">投与量</td><td>投与開始日から
投与2週後の前日まで</td><td colspan="2">1 mg/日</td></tr>
<tr><td>投与2週後から
投与4週後の前日まで</td><td>3 mg/日</td><td rowspan="3">Hb 濃度が 11 g/dL 以上に到達していた場合，安全性を考慮して用量を維持することを可能とした。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">投与4週後から
投与6週後の前日まで</td><td>前用量が 1 mg/日の場合
3 mg/日</td></tr>
<tr><td>前用量が 3 mg/日の場合
5 mg/日</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="2">1日1回　朝食前　経口投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">使用製剤</td><td colspan="2">JTZ-951 錠 1 mg，5 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td colspan="2">使用錠数</td><td colspan="2">1回3錠</td></tr>
<tr><td colspan="2">ロット番号</td><td colspan="2">JTZ-951 錠 1 mg：[redacted]
JTZ-951 錠 5 mg：[redacted]
JTZ-951 錠プラセボ：[redacted]</td></tr>
</table>

11) 投与期間

6週間（42日間）

12) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期		投与期							後観察期
観察日名称	観察開始日	スクリーニング期間	投与開始日	投与1週後	投与2週後	投与3週後	投与4週後	投与5週後	投与6週後又は中止時	投与終了2週後又は中止後
投与開始後週数（週）	-8～-1		0	1	2	3	4	5	6	8
投与開始後日数（Day）	-56～-7		1	8	15	22	29	36	43	57
文書同意取得	●									
登録センター連絡	●		●							
適格性の確認	●		●*5							
被験者背景	●		●							
妊娠検査	●									
治験薬投与*1			←	—	—	—	—	—	→	
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
有効性の調査										
Hb 濃度	●	●*4	●	●	●	●	●	●	●	●
Ret 数，Ht 値，RBC 数	●		●	●	●	●	●	●	●	●
安全性の調査										
有害事象の調査			←	—	—	—	—	—	—	→
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
血圧，脈拍数，体温	●		●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●		●						●	
血液学的検査	●		●		●		●		●	●
血液生化学的検査	●*3		●		●		●		●	●
血液凝固線溶系検査	●		●	●	●	●	●	●	●	●
薬物濃度の調査										
JTZ-951 の血漿中濃度				●	●*6	●	●*6	●	●*6	
その他の調査										
EPO，VEGF	●		●		●		●		●	●
鉄関連検査	●		●		●		●		●	●
腎機能関連検査*2	●		●		●		●		●	●
服薬状況			←	—	—	—	—	—	→	

*1：投与 2 及び 4 週後は治験薬を服薬せずに来院する。
*2：eGFR 及びシスタチン C は観察開始日，投与開始日及び投与 6 週後（又は中止時）のみ測定する。
*3：観察開始日のみ intact-PTH を測定する。
*4:Hb 濃度が選択基準に合致するまで可能な限り 2 週に 1 回以上の頻度で実施する（観察開始日後最大 8 週間）。
*5：ESA の投与を受けている場合，投与開始予定日までの ESA の投与を受けていない期間は直近（観察開始日前）の投与間隔以上とする（ESA の投与間隔が 7 日間未満の場合は 7 日間以上）。
*6：各観察日の調査前最終服薬から可能な限り 24 時間後（±4 時間）に測定する。

13) 評価項目

【有効性】

(1) 主要評価項目

- Hb 濃度

(2) 副次評価項目

- Ret 数
- Ht 値
- RBC 数

(3) その他の有効性評価項目

- MCV，MCH 及び MCHC

【安全性】

- 有害事象，副作用
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査）
- バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，体重，標準 12 誘導心電図）

【薬物動態】

- 各観察時点における JTZ-951 の血漿中濃度

2.7.6.16.2 統計及び解析手法

2.7.6.16.2.1 有効性

2.7.6.16.2.1.1 解析対象集団

治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS：Per Protocol Set）を主たる解析対象集団とし，感度分析として最大の解析集団（FAS：Full Analysis Set）に対する解析も実施した。

- PPS
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して投与 6 週後の評価がなされた被験者
- FAS
  治験薬が投与され，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者

2.7.6.16.2.1.2 主要評価項目

Hb 濃度を主要評価項目とし，投与開始日と投与 6 週後の変化量の 95%信頼区間（95%CI）を算出した。

2.7.6.16.2.1.3 副次評価項目

Ret 数，Ht 値及び RBC 数を副次評価項目とし，投与開始日と投与 6 週後の変化量の 95%信頼区間（95%CI）を算出した。

2.7.6.16.2.2 安全性

2.7.6.16.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

- 安全性解析対象集団
  治験薬が投与され，安全性評価項目の調査が実施された被験者

2.7.6.16.2.2.2 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.16.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）に分類した。因果関係が「関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を「副作用」として扱った。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

2.7.6.16.2.2.3 臨床検査

各観察日の記述統計量を算出した。また，治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触する臨床検査値の集計を行った。

2.7.6.16.2.2.4 バイタルサイン

計量値の各観察日の記述統計量を算出した。標準 12 誘導心電図は所見内容などをまとめた一覧表を作成した。

2.7.6.16.2.3 薬物動態

2.7.6.16.2.3.1 解析対象集団

解析対象集団を PPS，FAS 及び安全性解析対象集団とした。

2.7.6.16.2.3.2 薬物濃度の集計

投与 2 週後，投与 4 週後，及び投与 6 週後の JTZ-951 のトラフ血漿中濃度の記述統計量を投与量別に算出した。トラフ血漿中濃度を集計する際，各用量投与時のトラフ血漿中濃度の平均値を用いて，1 mg に対する各投与量の比を算出した。また，各用量投与時の JTZ-951 のトラフ血漿中濃度を用いてボックスプロットを作成し，データの分布を視覚的に確認した。各観察日の JTZ-951 のトラフ血漿中濃度を全被験者まとめてプロットした図及び被験者ごとに分けてプロットした図を作成し，用量漸増に伴うトラフ血漿中濃度推移の変化を確認した。

投与 1 週後，投与 3 週後及び投与 5 週後の JTZ-951 の血漿中濃度を採血前の最終服薬からの経過時間に対してプロットした。

2.7.6.16.2.3.3 用量比例性の検討

JTZ-951 のトラフ血漿中濃度を用量補正し，投与量別にボックスプロットを作成した。投与 2

週後，投与4週後及び投与6週後のJTZ-951の血漿中濃度の集計で算出した1 mgに対する各投与量のトラフ血漿中濃度の比に加え，本ボックスプロットによるデータの視覚的な判断からJTZ-951の用量比例性を検討した。

2.7.6.16.3 被験者の内訳

本治験では31名の被験者から文書同意を取得した。このうち22名に治験薬が投与された。

治験薬の6週間投与及び投与6週後の評価が実施された被験者は，18名であった。中止被験者は4名（有害事象の発現3名，被験者の申し出1名）であった。

2.7.6.16.4 有効性の評価

2.7.6.16.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.16-1に示した。

治験薬が投与された22名のうち18名をPPSに，22名すべてをFASに採用した。

表 2.7.6.16-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA2-2）

投与被験者数	PPS		FAS	
	採用	不採用	採用	不採用
22	18	4 〔理由〕*1 投与6週後の有効性評価なし：4 服薬率75%未満：1 用量調節違反：1	22	0 〔理由〕 --

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-1

2.7.6.16.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.16.4.2.1 被験者背景

PPSの主な被験者背景を表 2.7.6.16-2，観察開始日前直近のESA使用状況を表 2.7.6.16-3に示した。

PPSの被験者背景及びESA使用状況に特筆すべき事項はなかった。

表 2.7.6.16-2　被験者背景（MBA2-2，PPS）

項目（単位）		JTZ-951 投与群 (N = 18)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	59.2 ± 12.7
性別	男	8 (44.4%)
	女	10 (55.6%)
体重（kg）	平均値±標準偏差	58.43 ± 8.55
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	22.99 ± 3.39
収縮期血圧（mmHg）	平均値±標準偏差	134.5 ± 17.8
拡張期血圧（mmHg）	平均値±標準偏差	74.9 ± 11.1
脈拍数（回/min）	平均値±標準偏差	76.6 ± 14.9
eGFR（mL/min/1.73m^2）	＜10	2 (11.1%)
	10≦～＜15	7 (38.9%)
	15≦～＜30	7 (38.9%)
	30≦	2 (11.1%)
	平均値±標準偏差	17.4 ± 9.1
CKD 原疾患	糸球体腎炎	5 (27.8%)
	糖尿病性腎症	5 (27.8%)
	腎硬化症	4 (22.2%)
	他	4 (22.2%)

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-2

表 2.7.6.16-3　観察開始日前直近の ESA 使用状況（MBA2-2，PPS）

項目			JTZ-951 投与群 (N = 18)
使用状況		有	7 (38.9%)
		無	11 (61.1%)
使用薬剤	rHuEPO*1	＜4500 IU/週	0 (0%)
		4500 IU/週≦	0 (0%)
	ダルベポエチン アルファ	＜20 μg/週	2 (11.1%)
		20 μg/週≦	3 (16.7%)
	エポエチン ベータ ペゴル	＜150 μg/4 週	2 (11.1%)
		150 μg/4 週≦	0 (0%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-3

2.7.6.16.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

PPS の主要評価項目，副次評価項目及びその他の有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.16-4 に示した。

表 2.7.6.16-4　有効性評価項目のベースライン値（MBA2-2，PPS）

項目（単位）		JTZ-951 投与群 (N＝18)
ヘモグロビン（g/dL）	＜9	3 (16.7%)
	9≦～＜9.5	7 (38.9%)
	9.5≦～＜10	5 (27.8%)
	10≦	3 (16.7%)
	平均値±標準偏差	9.43 ± 0.45
Ret 数（$\times 10^6/\mu L$）	平均値±標準偏差	0.0403 ± 0.0188
Ht 値（%）	平均値±標準偏差	28.74 ± 1.71
RBC 数（$\times 10^4/\mu L$）	平均値±標準偏差	315.1 ± 20.5
MCV（fL）	平均値±標準偏差	91.42 ± 5.65
MCH（pg）	平均値±標準偏差	30.03 ± 2.03
MCHC（%）	平均値±標準偏差	32.85 ± 1.05

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-6，表 11-7，表 11-8

2.7.6.16.4.3 主要評価項目：Hb 濃度

2.7.6.16.4.3.1 投与 6 週後の Hb 濃度変化量の 95%CI

PPS の Hb 濃度の推移を表 2.7.6.16-5 及び図 2.7.6.16-1，投与 6 週後の Hb 濃度変化量の 95%CI を表 2.7.6.16-6 に示した。

投与 6 週後の Hb 濃度変化量は 0.76 g/dL（95%CI：0.42～1.10 g/dL）であり，投与 6 週後の Hb 濃度はベースライン値と比較して有意に上昇した。

表 2.7.6.16-5　Hb 濃度の推移（MBA2-2，PPS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度（g/dL）				
		観察開始日	投与開始日	投与 1 週後	投与 2 週後	投与 3 週後
JTZ-951 投与群	例数	18	18	18	18	18
	平均値±標準偏差	9.82 ± 0.80	9.43 ± 0.45	9.31 ± 0.57	9.34 ± 0.65	9.25 ± 0.61

投与群	記述統計量	Hb 濃度（g/dL）			
		投与 4 週後	投与 5 週後	投与 6 週後	投与終了 2 週後
JTZ-951 投与群	例数	18	18	18	18
	平均値±標準偏差	9.78 ± 0.76	9.78 ± 0.69	10.19 ± 0.74	9.83 ± 0.78

Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-10

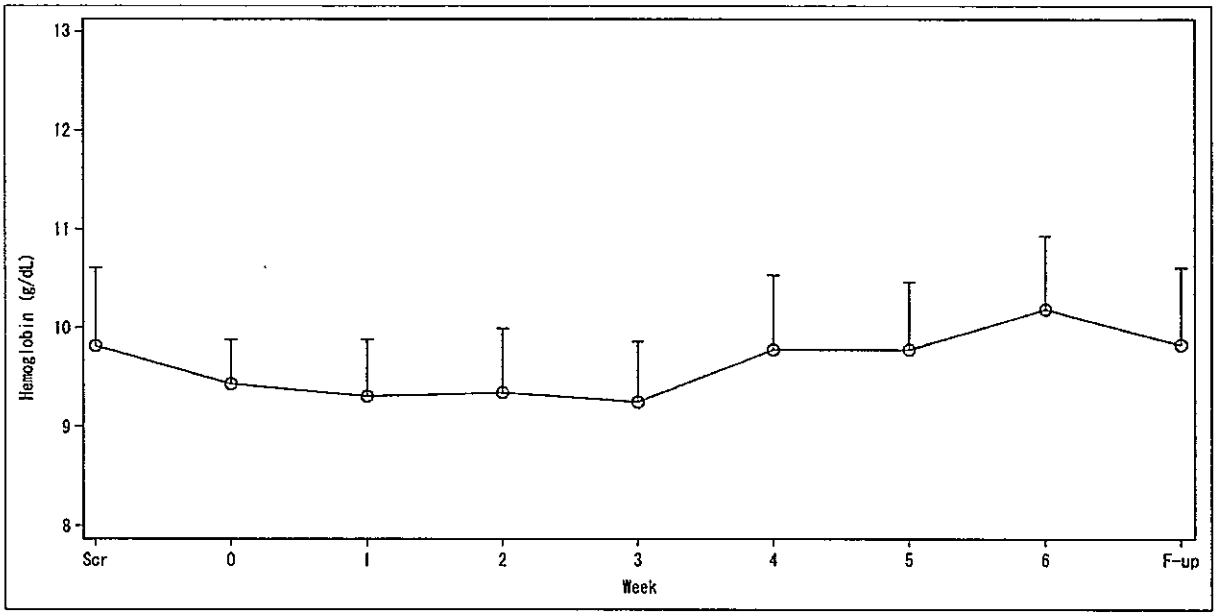


図 2.7.6.16-1　　Hb 濃度の推移（MBA2-2，PPS）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-1

表 2.7.6.16-6　　投与 6 週後の Hb 濃度変化量（MBA2-2，PPS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度 実測値（g/dL）		投与 6 週後の Hb 濃度 変化量（g/dL）
		ベースライン値	投与 6 週後	
JTZ-951 投与群 (N＝18)	平均値±標準偏差	9.43 ± 0.45	10.19 ± 0.74	0.76 ± 0.68
	95% CI	9.21～9.66	9.82～10.56	0.42～1.10

Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-11

2.7.6.16.4.4 副次評価項目

2.7.6.16.4.4.1 Ret 数

PPS の Ret 数の推移を図 2.7.6.16-2，投与 6 週後の Ret 数変化量を表 2.7.6.16-7 に示した。

投与 6 週後の Ret 数変化量は $0.0291\times10^6/\mu L$（95%CI：0.0116×10^6～$0.0465\times10^6/\mu L$）であり，投与 6 週後の Ret 数はベースライン値と比較して有意に増加した。

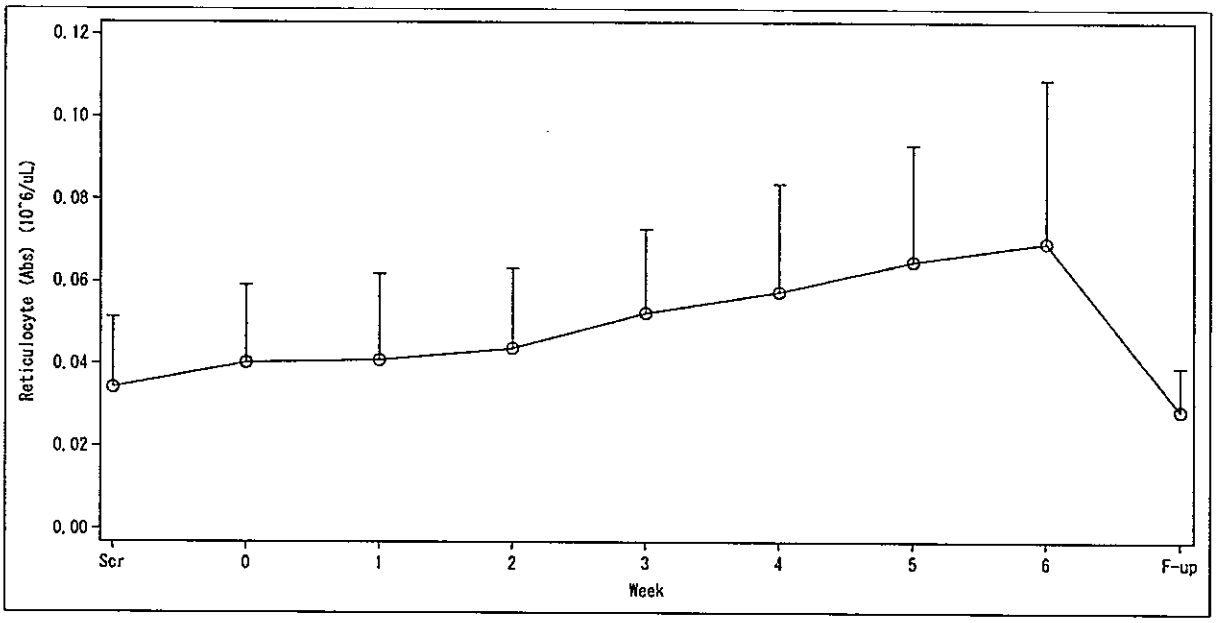


図 2.7.6.16-2　　Ret 数の推移（MBA2-2，PPS）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-9

表 2.7.6.16-7　　投与 6 週後の Ret 数変化量（MBA2-2，PPS）

投与群	記述統計量	Ret 数 実測値（×10⁶/μL）		投与 6 週後の Ret 数 変化量（×10⁶/μL）
		ベースライン値	投与 6 週後	
JTZ-951 投与群 (N＝18)	平均値±標準偏差	0.0403 ± 0.0188	0.0694 ± 0.0397	0.0291 ± 0.0351
	95% CI	0.0310～0.0497	0.0497～0.0891	0.0116～0.0465

Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-21

2.7.6.16.4.4.2 Ht 値

PPS の Ht 値の推移を図 2.7.6.16-3，投与 6 週後の Ht 値変化量を表 2.7.6.16-8 に示した。

投与 6 週後の Ht 値変化量は 2.69%（95%CI：1.50%～3.88%）であり，投与 6 週後の Ht 値はベースライン値と比較して有意に増加した。

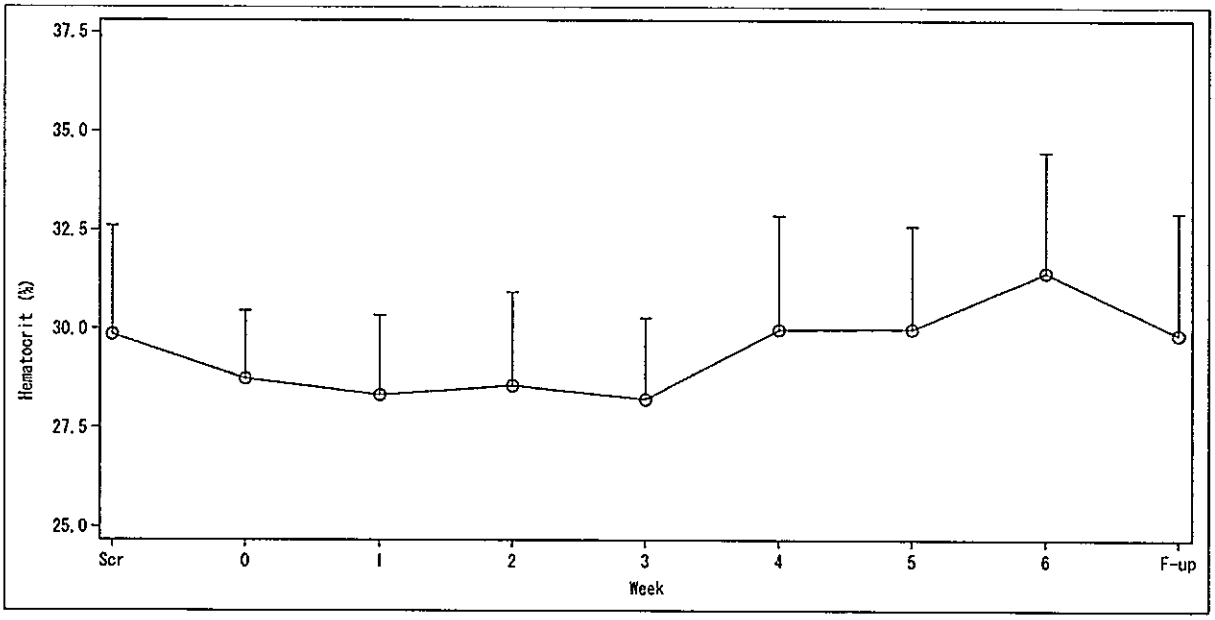


図 2.7.6.16-3　　Ht 値の推移（MBA2-2，PPS）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-10

表 2.7.6.16-8　　投与 6 週後の Ht 値変化量（MBA2-2，PPS）

投与群	記述統計量	Ht 値 実測値（%）		投与 6 週後の Ht 値 変化量（%）
		ベースライン値	投与 6 週後	
JTZ-951 投与群 (N = 18)	平均値±標準偏差	28.74 ± 1.71	31.43 ± 3.05	2.69 ± 2.40
	95% CI	27.89～29.59	29.92～32.95	1.50～3.88

Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-23

2.7.6.16.4.4.3 RBC 数

PPS の RBC 数の推移を図 2.7.6.16-4，投与 6 週後の RBC 数変化量を表 2.7.6.16-9 に示した。

投与 6 週後の RBC 数変化量は $21.9\times10^4/\mu L$（95%CI：9.1×10^4～$34.7\times10^4/\mu L$）であり，投与 6 週後の RBC 数はベースライン値と比較して有意に増加した。

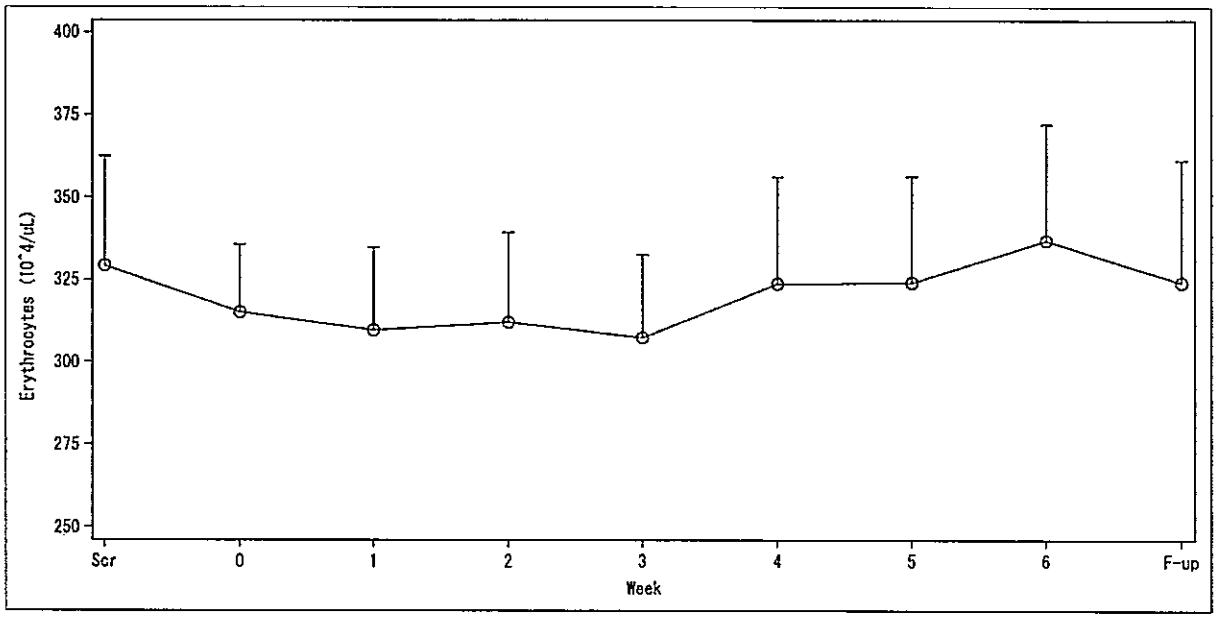


図 2.7.6.16-4　　RBC 数の推移（MBA2-2，PPS）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-11

表 2.7.6.16-9　　投与 6 週後の RBC 数変化量（MBA2-2，PPS）

投与群	記述統計量	RBC 数 実測値（×10⁴/μL）		投与 6 週後の RBC 数 変化量（×10⁴/μL）
		ベースライン値	投与 6 週後	
JTZ-951 投与群 (N = 18)	平均値±標準偏差	315.1 ± 20.5	336.9 ± 35.3	21.9 ± 25.8
	95% CI	304.8～325.3	319.4～354.5	9.1～34.7

Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-25

2.7.6.16.4.5 その他の有効性評価項目

MCV，MCH 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.16.5 薬物動態の評価

2.7.6.16.5.1 解析したデータセット

PPS を主たる解析対象集団とし，薬物濃度の集計を実施した。感度分析として FAS に対する解析も実施した。また，安全性解析対象集団に対する解析も実施した。

2.7.6.16.5.2 JTZ-951 の血漿中濃度

PPS の JTZ-951 のトラフ血漿中濃度を表 2.7.6.16-10 に示した。

PPS で，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇し，1 mg 投与時に対する各用量投与時の比はほぼ用量比どおりであった。

表 2.7.6.16-10　JTZ-951 のトラフ血漿中濃度（MBA2-2，PPS）

記述統計量	用量		
	1 mg	3 mg*2	5 mg
例数	16	17	14
平均値 ±標準偏差*1	11.43 ± 6.436	36.17 ± 20.63	56.84 ± 34.23
1 mg 投与時に対する比	1.00	3.16	4.97

投与量
投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日，投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで 3 mg/日，投与 4 週後から投与 6 週後の前日まで 5 mg/日
*1：ng/mL
*2：1 名は，投与 4 週後に投与量を 5 mg/日に増量しなかった。
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-26

2.7.6.16.6 安全性の評価

2.7.6.16.6.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.16-11 に示した。

本治験では 22 名に治験薬が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.16-11　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA2-2）

投与群	投与期間（日）				合計
	0≦～＜14	14≦～＜28	28≦～＜42	42≦	
JTZ-951 投与群	2	1	1	18	22

例数
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-1

2.7.6.16.6.2 有害事象

2.7.6.16.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.16-12 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 22 名中 4 名（18.2%）に，重篤な副作用は 22 名中 2 名（9.1%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は認められなかった。

有害事象は 22 名中 12 名（54.5%）に認められた。高度と判定された有害事象は認められなかった。

副作用は 22 名中 4 名（18.2%）に認められた。

表 2.7.6.16-12　有害事象の要約（MBA2-2）

項目	JTZ-951 投与群 (N＝22)	
	例数	%
全有害事象	12	54.5
高度な有害事象	0	
副作用	4	18.2
重篤な有害事象	4	18.2
重篤な副作用	2	9.1
死亡	0	
有害事象による中止*1	0	

*1：重篤な有害事象を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-2

2.7.6.16.6.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-7 に示した。

有害事象は 22 名中 12 名（54.5%）に 32 件発現した。

JTZ-951 を投与した 22 名で発現した主な器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 6 名（27.3%）に 7 件，「臨床検査」が 4 名（18.2%）に 7 件，「心臓障害」が 3 名（13.6%）に 3 件，「胃腸障害」が 2 名（9.1%）に 3 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 2 名（9.1%）に 3 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 2 名（9.1%）に 2 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 2 名（9.1%）に 2 件であった。

2.7.6.16.6.2.3 有害事象の重症度

高度と判定された有害事象は認められなかった。

中等度の有害事象は，心不全，うっ血性心不全，嘔吐及び間質性肺疾患が各 1 名（4.5%）に認められた。

2.7.6.16.6.2.4 発現頻度順の有害事象

JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.6.16-13 に示した。

JTZ-951 を投与した 22 名で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 5 名（22.7%），フィブリン D ダイマー増加が 3 名（13.6%），血中リン増加及び背部痛が各 2 名（9.1%）であった。

表 2.7.6.16-13　発現頻度順の有害事象（2名以上）（MBA2-2）

有害事象名 (MedDRA/J V.16.0) PT	JTZ-951 投与群 (N＝22)		
	件数	例数	(%)
鼻咽頭炎	5	5	22.7
フィブリンDダイマー増加	3	3	13.6
背部痛	2	2	9.1
血中リン増加	2	2	9.1

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-4

2.7.6.16.6.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.16-14 に示した。

副作用は22名中4名（18.2%）に5件発現した。

高度と判定された副作用は認められなかった。

中等度の副作用は，嘔吐及び間質性肺疾患が各1名（4.5%）に認められた。

JTZ-951 を投与した22名で2名以上に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.6.16-14　副作用の発現例数及び発現件数（MBA2-2）

副作用名 (MedDRA/J V.16.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N＝22）		
	件数	例数	%
合計	5	4	18.2
胃腸障害	2	1	4.5
下痢	1	1	4.5
嘔吐	1	1	4.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	4.5
口渇	1	1	4.5
臨床検査	1	1	4.5
フィブリンDダイマー増加	1	1	4.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	4.5
間質性肺疾患	1	1	4.5

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.1.9

2.7.6.16.6.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.16-15，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.2-1 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した。

重篤な有害事象は22名中4名（18.2%）に認められ，その内訳は，間質性肺疾患，うっ血性心不全，心不全及び嘔吐が各1名（4.5%）であった。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，間質性肺疾患，うっ血性心不全及び嘔吐であった。

重篤な副作用は 22 名中 2 名（9.1%）に認められ，その内訳は，間質性肺疾患及び嘔吐の各 1 名（4.5%）であった。重篤な副作用の叙述を 2.7.6.24.2 に添付した。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.16-15　その他の重篤な有害事象一覧（MBA2-2）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.16.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/72 歳）	3 mg*1	間質性肺疾患	25	中等度	関連あるかもしれない	投与中止	有	回復したが後遺症あり	62
[redacted]（男性/74 歳）	1 mg*1	うっ血性心不全	14	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	-
[redacted]（男性/70 歳）	5 mg*2	心不全	49	中等度	関連なし	非該当*2	有	回復	18
[redacted]（女性/62 歳）	1 mg*1	嘔吐	1	中等度	関連あるかもしれない	投与中止	有	回復	3

*1：発現時用量
*2：治験薬投与終了後の発現
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-6

2.7.6.16.6.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した，臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.16-16 に示した。2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は，22 名中，リンパ球減少及び CRP 定量増加が各 5 名（22.7%），D ダイマー増加が 4 名（18.2%），無機リン増加が 3 名（13.6%），K 増加が 2 名（9.1%）であった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.16-16　臨床検査異常値の発現例数（MBA2-2）

項目	方向	JTZ-951 投与群（N＝22）	
		例数	(%)
リンパ球	減少	5	22.7
CRP 定量	増加	5	22.7
D ダイマー	増加	4	18.2
無機リン	増加	3	13.6
K	増加	2	9.1
血小板数	増加	1	4.5
白血球数	増加	1	4.5
好酸球	増加	1	4.5
血糖	増加	1	4.5
AST	増加	1	4.5
LDH	増加	1	4.5
クレアチニン	増加	1	4.5
フィブリノゲン	増加	1	4.5

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-7

2.7.6.16.6.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

標準 12 誘導心電図の異常が散見されたものの，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.16.7 その他の検査

2.7.6.16.7.1 EPO 及び VEGF

安全性解析対象集団の EPO の推移を図 2.7.6.16-5 に示した。EPO に JTZ-951 の投与に伴う明らかな変動は認められなかった。また，VEGF に JTZ-951 の投与に伴う明らかな変動は認められなかった。

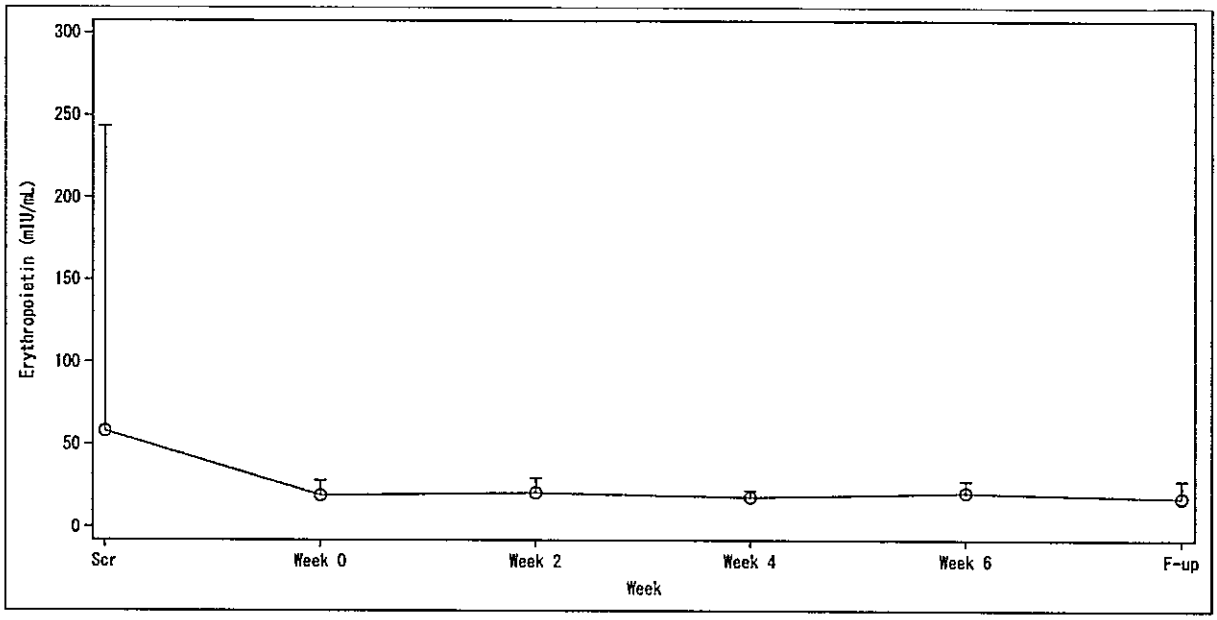


図 2.7.6.16-5　　EPO の推移（MBA2-2，安全性解析対象集団）

平均値＋標準偏差
F-up：投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.2-1 図 12-1

2.7.6.16.7.2 鉄関連検査

血清鉄に JTZ-951 の投与に伴う明らかな変動は認められなかった。フェリチン，TSAT 及びヘプシジンは，投与開始日と比較して投与 6 週後に減少した。TIBC は，投与開始日と比較して投与 6 週後に増加した（「CTD 5.3.5.2-1 図 12-4，図 12-5，図 12-6，図 12-7」参照）。

2.7.6.16.7.3 腎機能関連検査

eGFR，シスタチン C 及び尿蛋白／クレアチニン比に JTZ-951 の投与に伴う明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.16.8 考察と全般的結論

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象として，JTZ-951 を 1 日 1 回 6 週間，1 mg から 5 mg の用量で漸増投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を探索的に検討した。JTZ-951 の投与により投与 6 週後の Hb 濃度が増加した。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した。JTZ-951 を 1 日 1 回 6 週間，1 mg から 5 mg の用量で漸増投与した場合，5 mg の用量まで忍容性が認められた。

2.7.6.17 HD 患者対象 前期第 II 相臨床試験 貧血改善試験 [MBA2-1]

（評価資料：CTD5.3.5.2-2）

2.7.6.17.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 前期第 II 相臨床試験

－腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象とした有効性及び安全性の探索的検討－

＜貧血改善試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象として，JTZ-951 を 8 週間投与した際の有効性及び安全性について探索的に検討する。併せて薬物動態について探索的に検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 14 施設

4) 治験期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，単盲検，ランダム化，漸増型並行群試験

6) 試験の構成

1 mg 投与群，3 mg 投与群，5 mg 投与群の 3 群

7) 被験者数

計画時：各群 12 名，合計 36 名

解析時：合計 40 名

治験薬投与被験者数：

1 mg 投与群 14 名，3 mg 投与群 13 名，5 mg 投与群 13 名，合計 40 名

8) 対象被験者

腎性貧血を伴う維持血液透析患者

9) 主要な組み入れ基準

【主な選択基準】

観察開始日の最初の検査を実施する前に被験者となるべき者より同意を文書で取得した。観察開始日より治験薬投与前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす患者を対象とした。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 75 歳未満の日本人患者
- 観察開始日の 12 週間以上前より，安定して週 3 回の血液透析を受けている患者
- ESA の投与を受けている場合，a)及び b)を満たす患者

(a) 観察開始日前 4 週以内に測定された透析前ヘモグロビン濃度のいずれかが 10.0 g/dL 以上の患者

(b) ESA の投与を 7 日間以上休薬し，観察開始日後 8 週以内のヘモグロビン濃度のいずれかが 9.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満，かつ，観察開始日のヘモグロビン濃度に対して 0.5 g/dL 以上低下した患者

- 観察開始日の 12 週間以上前より ESA の投与を受けていない場合，a)及び b)を満たす患者

(a) 観察開始日前 4 週以内に測定された透析前ヘモグロビン濃度のいずれかが 9.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の患者

(b) 観察開始日及び観察開始日後 8 週以内のヘモグロビン濃度のいずれかが 9.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の患者

- 観察開始日の TSAT が 20%，又はフェリチンが 100 ng/mL を超えている患者

【主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（観察開始日前 4 週間及び前観察期中の透析前の拡張期血圧が，1/3 を超える頻度で 100 mmHg 以上を示すなど）
- 観察開始日の AST（GOT）又は ALT（GPT）が 100 IU/L 以上の患者，あるいは肝硬変を合併する患者
- うっ血性心不全（NYHA 分類において III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- 心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を合併する患者，あるいは観察開始日前 1 年以内（深部静脈血栓症は観察開始日前 24 週以内）に既往がある患者
- 増殖糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症を合併する患者，あるいは眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）を観察開始日前 24 週以内に受けた患者又は治験期間中に予定されている患者
- 大量の出血を伴う外科的手術を観察開始日前 12 週以内に受けた患者
- 観察開始日前 12 週以内に赤血球輸血を受けた患者
- 観察開始日前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者，あるいは観察開始日前 4 週以内に経口鉄剤の投与を新たに開始，中止あるいは投与量を変更した患者
- 観察開始日前 12 週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（観察開始日の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，異常ヘモグロビン症等），溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者
- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは観察開始日前 5 年以内に既往がある患者
- 過去に本剤の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（観察開始日の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

治験薬		JTZ-951		
投与群		1 mg 投与群	3 mg 投与群	5 mg 投与群
投与量	投与開始日から投与 2 週後の前日まで	1 mg/日	1 mg/日	1 mg/日
	投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで	1 mg/日	3 mg/日	3 mg/日
	投与 4 週後から投与 8 週後の前日まで	1 mg/日	3 mg/日	5 mg/日
投与方法		1 日 1 回　朝食前　経口投与		
使用製剤		JTZ-951 錠 1 mg，5 mg 又はプラセボ		
ロット番号		JTZ-951 錠 1 mg：[redacted] JTZ-951 錠 5 mg：[redacted] JTZ-951 錠プラセボ：[redacted]		
使用錠数	投与開始日から投与 2 週後の前日まで	1 mg 錠 1 錠 プラセボ錠 2 錠	1 mg 錠 1 錠 プラセボ錠 2 錠	1 mg 錠 1 錠 プラセボ錠 2 錠
	投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで		1 mg 錠 3 錠	1 mg 錠 3 錠
	投与 4 週後から投与 8 週後の前日まで			5 mg 錠 1 錠 プラセボ錠 2 錠

11) 投与期間

8 週間（56 日間）

12) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期		投与期									後観察期	
観察日名称	観察開始日*3	スクリーニング期間	投与開始日*6	投与1週後	投与2週後	投与3週後	投与4週後	投与5週後	投与6週後	投与7週後	投与8週後又は中止時	投与終了1週後	投与終了2週後又は中止後
投与開始後週数（週）	−8〜−1		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
投与開始後日数（Day）	−56〜−7		1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71
文書同意取得	●												
登録センター連絡	●		●										
適格性の確認	●		●										
被験者背景	●		●										
妊娠検査	●												
治験薬投与*1			←	—	—	—	—	—	—	—	→		
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
有効性の調査*2													
Hb 濃度	●	●*5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ret 数，Ht 値，RBC 数	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
安全性の調査*2													
有害事象の調査			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
血圧，脈拍数，体温	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●		●								●		
血液学的検査	●		●		●		●		●		●		●
血液生化学的検査	●*4		●		●		●		●		●		●
血液凝固線溶系検査	●		●	●	●	●	●	●	●		●		●
薬物濃度の調査*2													
JTZ-951 の血漿中濃度				●	●*7	●	●*7	●	●*7	●	●*7		
その他の調査*2													
EPO，VEGF	●		●		●		●		●		●	●	●
鉄関連検査	●		●		●		●		●		●		●
服薬状況			←	—	—	—	—	—	—	—	→		

*1：投与 2，4 及び 6 週後は治験薬を服薬せずに来院する。
*2：生理検査及び試料採取（血液）は，いずれも透析前に実施する。
*3：有効性の調査項目は週初めの透析日に実施する。
*4：観察開始日のみ intact-PTH を測定する。
*5：Hb 濃度が選択基準に合致するまで毎週実施する（観察開始日後最大 8 週間）。
*6：週初めの最大透析間隔後の透析日とする。また，治験薬投与開始前までにすべての調査を実施する。
*7：各観察日における調査前最終服薬から可能な限り 24 時間後（±4 時間）に測定する。

13) 評価項目

【有効性】

(1) 主要評価項目

- Hb 濃度

(2) 副次評価項目

- Ret 数
- Ht 値
- RBC 数

(3) その他の有効性評価項目

- MCV，MCH 及び MCHC

【安全性】

- 有害事象，副作用
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査）
- バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，体重，標準 12 誘導心電図）

【薬物動態】

- 各観察時点における JTZ-951 の血漿中濃度

2.7.6.17.2 統計及び解析手法

2.7.6.17.2.1 有効性

2.7.6.17.2.1.1 解析対象集団

治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS：Per Protocol Set）を主たる解析対象集団とし，感度分析として最大の解析集団（FAS：Full Analysis Set）に対する解析も実施した。

- PPS
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して投与 8 週後の評価がなされた被験者
- FAS
  治験薬が投与され，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者

2.7.6.17.2.1.2 主要評価項目

Hb 濃度を主要評価項目とした。以下の(1)を主解析とし，(2)～(3)を副解析とした。

(1) 投与開始日と投与 8 週後の変化量の 95%CI を投与群別に算出した。
(2) 投与開始日と投与 8 週後の変化量について，2 群ごとに Student's *t*-test（有意水準 片側 2.5%）を行った。
(3) 投与開始日と投与 8 週後の変化量について，1 mg 投与群，3 mg 投与群及び 5 mg 投与群で単調増加を仮定した用量反応（対比の係数：–1，0，1）の検定（有意水準 片側 2.5%）を行った。

2.7.6.17.2.1.3 副次評価項目

Ret 数，Ht 値及び RBC 数を副次評価項目とし，主要評価項目の(1)～(3)を同様に行った。

2.7.6.17.2.2 安全性

2.7.6.17.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

・安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性評価項目の調査が実施された被験者

2.7.6.17.2.2.2 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.16.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）に分類した。因果関係が「関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を「副作用」として扱った。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

2.7.6.17.2.2.3 臨床検査

投与群別に各観察日の記述統計量を算出した。また，治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触する臨床検査値の集計を行った。

2.7.6.17.2.2.4 バイタルサイン

投与群別に計量値の各観察日の記述統計量を算出した。標準 12 誘導心電図は所見内容などをまとめた一覧表を作成した。

2.7.6.17.2.3 薬物動態

2.7.6.17.2.3.1 解析対象集団

解析対象集団を PPS，FAS 及び安全性解析対象集団とした。

2.7.6.17.2.3.2 薬物濃度の集計

投与 2 週後，投与 4 週後，投与 6 週後及び投与 8 週後における JTZ-951 のトラフ血漿中濃度の記述統計量を投与群別に算出した。トラフ血漿中濃度の集計の際，各観察日のトラフ血漿中濃度の平均値を用いて，投与 2 週後に対する各観察日のトラフ血漿中濃度の比及び 1 mg 投与群に対する各投与群のトラフ血漿中濃度の比を算出した。また，投与群別に集計したトラフ血漿中濃度推移図及び被験者ごとのトラフ血漿中濃度推移図を作成するとともに，各観察日における JTZ-951 のトラフ血漿中濃度を用いて投与群別にボックスプロットを作成した。

投与 1 週後，投与 3 週後，投与 5 週後，投与 7 週後の JTZ-951 の血漿中濃度を採血前の最終服

薬からの経過時間に対してプロットした。

2.7.6.17.2.3.3 用量比例性の検討

JTZ-951 のトラフ血漿中濃度を用量補正し，投与群別にボックスプロットを作成した。投与 2 週後に対する各観察日のトラフ血漿中濃度の比及び 1 mg 投与群に対する各投与群のトラフ血漿中濃度の比に加え，本ボックスプロットによるデータの視覚的な判断から JTZ-951 の用量比例性を検討した。

2.7.6.17.2.3.4 定常状態到達の有無の検討

JTZ-951 のトラフ血漿中濃度推移及び投与 2 週後に対する各観察日の血漿中トラフ濃度の比を参考に，JTZ-951 の定常状態到達の有無を検討した。

2.7.6.17.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.17-1 に示した。

本治験では 75 名の被験者から文書にて同意を取得した。このうち，40 名が各群にランダムに割り付けられた。治験薬が投与された被験者は，1 mg 投与群 14 名，3 mg 投与群 13 名，5 mg 投与群 13 名であった。

治験薬の 8 週間投与及び投与 8 週後の評価がなされた被験者は，1 mg 投与群 8 名，3 mg 投与群 9 名，5 mg 投与群 8 名であった。Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上の値を示し中止となった被験者は，5 mg 投与群の 1 名であった。さらに，治験薬投与開始から投与 7 週後までに Hb 濃度が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超える増加量を示し中止となった被験者は，3 mg 投与群の 1 名，5 mg 投与群の 1 名であった。一方，Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の値を示し中止となった被験者は，1 mg 投与群の 4 名，3 mg 投与群の 2 名，5 mg 投与群の 1 名であった。Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の値を示し中止となった被験者のうち，3 mg 投与群の 1 名，5 mg 投与群の 1 名は，3 mg の投与開始日に中止となった。

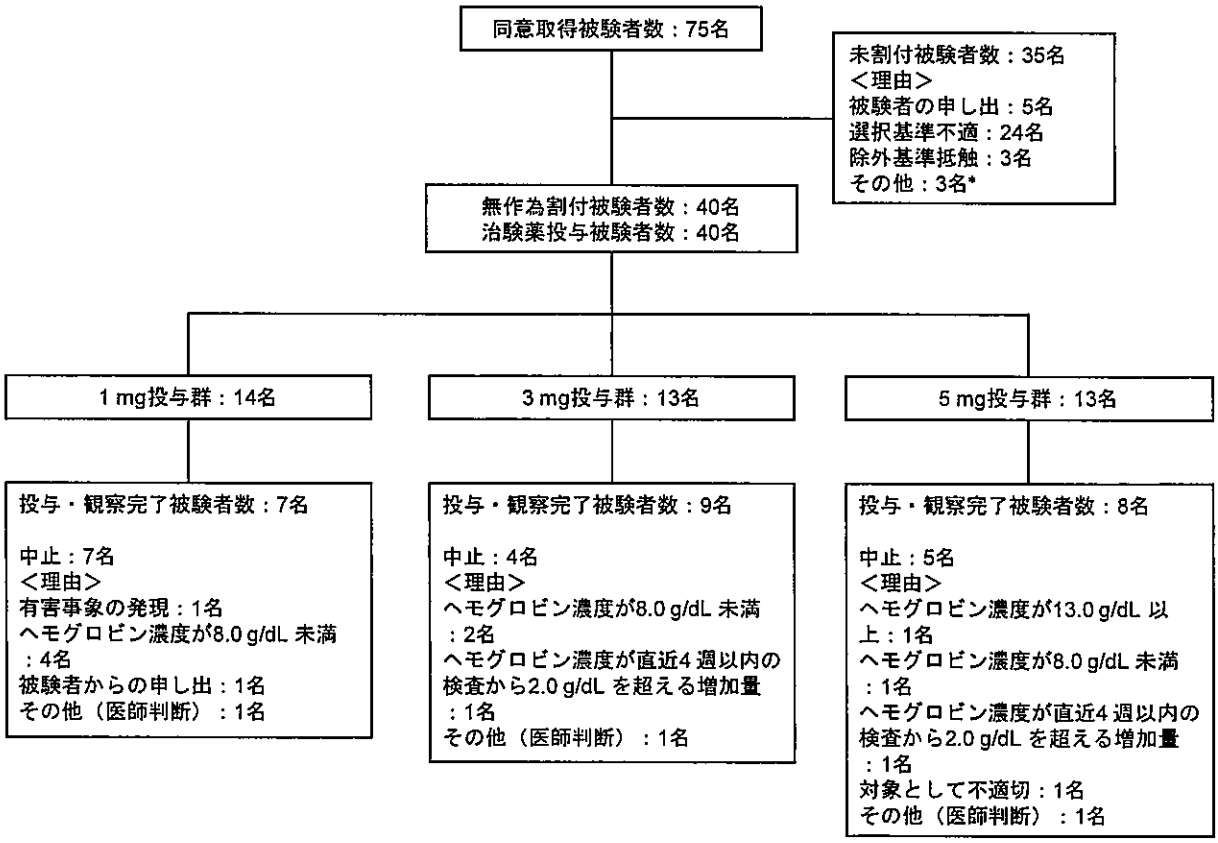


図 2.7.6.17-1　　被験者の内訳（MBA2-1）

Source：CTD5.3.5.2-2 図 10-1
*：入院加療 2 名，併用禁止薬使用 1 名

2.7.6.17.4 有効性の評価

2.7.6.17.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.17-1 に示した。

治験薬が投与された 40 名のうち 25 名を PPS に，40 名すべてを FAS に採用した。

表 2.7.6.17-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA2-1）

投与群	投与症例	PPS		FAS	
		採用	不採用	採用	不採用
1 mg 投与群	14	8	6 〔理由〕 投与 8 週後の有効性評価なし：6	14	0 〔理由〕 --
3 mg 投与群	13	9	4 〔理由〕 投与 8 週後の有効性評価なし：4	13	0 〔理由〕 --
5 mg 投与群	13	8	5 〔理由〕* 投与 8 週後の有効性評価なし：5 併用禁止薬違反：1	13	0 〔理由〕 --
合計	40	25	15	40	0

例数
*：重複あり
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-1

2.7.6.17.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.17.4.2.1 被験者背景

PPS の主な被験者背景を表 2.7.6.17-2，観察開始日前直近の ESA 使用状況を表 2.7.6.17-3 に示した。

PPS 及び FAS の被験者背景に，投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。PPS 及び FAS のすべての被験者が観察開始日前に ESA を使用していた。なお，5 mg 投与群の被験者 1 名は無腎であった。

表 2.7.6.17-2　被験者背景（MBA2-1，PPS）

項目（単位）		1 mg 投与群（N＝8）	3 mg 投与群（N＝9）	5 mg 投与群（N＝8）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	57.5 ± 13.4	63.4 ± 6.4	60.1 ± 8.3
性別	男	5 (62.5%)	3 (33.3%)	3 (37.5%)
	女	3 (37.5%)	6 (66.7%)	5 (62.5%)
体重（kg）	平均値±標準偏差	58.74 ± 10.88	52.34 ± 7.91	55.86 ± 14.72
ドライウエイト（kg）	平均値±標準偏差	56.04 ± 10.39	49.89 ± 7.66	53.54 ± 14.48
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	21.21 ± 3.87	20.30 ± 2.01	21.53 ± 4.86
収縮期血圧（mmHg）	平均値±標準偏差	146.3 ± 21.1	143.9 ± 21.0	147.9 ± 16.6
拡張期血圧（mmHg）	平均値±標準偏差	75.8 ± 17.8	76.6 ± 11.6	79.5 ± 8.2
脈拍数（回/min）	平均値±標準偏差	73.6 ± 10.1	78.0 ± 10.1	76.6 ± 12.0
CKD 原疾患	糸球体腎炎	4 (50.0%)	5 (55.6%)	3 (37.5%)
	糖尿病性腎症	3 (37.5%)	1 (11.1%)	3 (37.5%)
	腎硬化症	0 (0%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)
	他	1 (12.5%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)
血液透析歴（年）	＜1	1 (12.5%)	0 (0%)	1 (12.5%)
	1≦～＜5	2 (25.0%)	2 (22.2%)	2 (25.0%)
	5≦～＜10	1 (12.5%)	3 (33.3%)	2 (25.0%)
	10≦	4 (50.0%)	4 (44.4%)	3 (37.5%)
	平均値±標準偏差	7.2 ± 4.4	11.0 ± 8.7	11.8 ± 13.1

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-2

表 2.7.6.17-3　観察開始日前直近の ESA 使用状況（MBA2-1，PPS）

項目			1 mg 投与群（N＝8）	3 mg 投与群（N＝9）	5 mg 投与群（N＝8）
使用状況		有	8 (100%)	9 (100%)	8 (100%)
		無	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
使用薬剤	rHuEPO*1	＜4500 IU/週	1 (12.5%)	3 (33.3%)	1 (12.5%)
		4500 IU/週≦	5 (62.5%)	3 (33.3%)	0 (0%)
	ダルベポエチン アルファ	＜20 μg/週	1 (12.5%)	1 (11.1%)	3 (37.5%)
		20 μg/週≦	0 (0%)	1 (11.1%)	3 (37.5%)
	エポエチン ベータ ペゴル	＜150 μg/4 週	1 (12.5%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)
		150 μg/4 週≦	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-3

2.7.6.17.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

PPS の主要評価項目，副次評価項目及びその他の有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.17-4 に示した。

PPS の主要評価項目，副次評価項目及びその他の有効性評価項目のベースライン値に，投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.17-4　　有効性評価項目のベースライン値（MBA2-1，PPS）

項目（単位）		1 mg 投与群 (N = 8)	3 mg 投与群 (N = 9)	5 mg 投与群 (N = 8)
ヘモグロビン (g/dL)	＜9	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)
	9≦～＜10	5 (62.5%)	7 (77.8%)	6 (75.0%)
	10≦～＜11	2 (25.0%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)
	11≦	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)
	平均値±標準偏差	9.60 ± 0.68	9.74 ± 0.23	9.65 ± 0.72
Ret 数（×10^6/μL）	平均値±標準偏差	0.0365 ± 0.0203	0.0252 ± 0.0171	0.0322 ± 0.0205
Ht 値（%）	平均値±標準偏差	29.55 ± 1.88	29.72 ± 1.39	29.14 ± 1.75
RBC 数（×10^4/μL）	平均値±標準偏差	308.9 ± 36.1	317.3 ± 6.1	308.5 ± 33.2
MCV（fL）	平均値±標準偏差	96.37 ± 8.51	93.67 ± 4.07	94.88 ± 5.26
MCH（pg）	平均値±標準偏差	31.22 ± 1.58	30.71 ± 0.81	31.39 ± 1.62
MCHC（%）	平均値±標準偏差	32.51 ± 1.55	32.83 ± 1.14	33.11 ± 1.16

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-6，表 11-7，表 11-8

2.7.6.17.4.3 主要評価項目：Hb 濃度

2.7.6.17.4.3.1 投与 8 週後の Hb 濃度変化量の 95%CI

PPS の Hb 濃度の推移を表 2.7.6.17-5 及び図 2.7.6.17-2，投与 8 週後の Hb 濃度変化量の 95%CI を表 2.7.6.17-6 に示した。

投与 8 週後の Hb 濃度変化量は，1 mg 投与群で–0.89 g/dL（95%CI：–1.48～–0.30 g/dL），3 mg 投与群で 0.30 g/dL（95%CI：–0.37～0.97 g/dL），5 mg 投与群で 0.96 g/dL（95%CI：0.39～1.53 g/dL）であった。投与 8 週後の Hb 濃度は，1 mg 投与群ではベースライン値と比較して有意に低下した。一方，投与 8 週後の Hb 濃度は，3 mg 投与群ではベースライン値と比較して上昇傾向を示し，5 mg 投与群ではベースライン値と比較して有意に上昇した。

表 2.7.6.17-5　　Hb 濃度の推移（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度（g/dL）					
		観察開始日	投与開始日	投与1週後	投与2週後	投与3週後	投与4週後
1 mg 投与群	例数	8	8	8	8	8	8
	平均値±標準偏差	11.15 ± 1.01	9.60 ± 0.68	9.21 ± 0.30	9.36 ± 0.40	9.13 ± 0.30	9.09 ± 0.49
3 mg 投与群	例数	9	9	9	9	9	9
	平均値±標準偏差	10.73 ± 0.39	9.74 ± 0.23	9.41 ± 0.50	9.30 ± 0.57	9.27 ± 0.72	9.64 ± 0.84
5 mg 投与群	例数	8	8	8	8	8	8
	平均値±標準偏差	11.06 ± 0.65	9.65 ± 0.72	9.63 ± 0.61	9.36 ± 0.75	9.28 ± 0.72	9.50 ± 0.95

投与群	記述統計量	Hb 濃度（g/dL）					
		投与5週後	投与6週後	投与7週後	投与8週後	投与終了1週後	投与終了2週後
1 mg 投与群	例数	8	8	8	8	7	6
	平均値±標準偏差	8.89 ± 0.63	8.99 ± 0.44	8.85 ± 0.47	8.71 ± 0.64	8.61 ± 0.46	8.52 ± 0.53
3 mg 投与群	例数	9	9	9	9	9	9
	平均値±標準偏差	9.56 ± 0.91	9.84 ± 0.83	9.87 ± 0.97	10.04 ± 0.95	9.86 ± 0.96	9.49 ± 1.13
5 mg 投与群	例数	8	8	8	8	8	8
	平均値±標準偏差	9.90 ± 0.85	10.18 ± 0.91	10.49 ± 0.87	10.61 ± 1.07	10.25 ± 1.28	10.09 ± 1.44

投与量
1 mg 投与群：投与開始日から投与 8 週後の前日まで 1 mg/日
3 mg 投与群：投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日，投与 2 週後から投与 8 週後の前日まで 3 mg/日
5 mg 投与群：投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日，投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで 3 mg/日，投与 4 週後から投与 8 週後の前日まで 5 mg/日
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-10

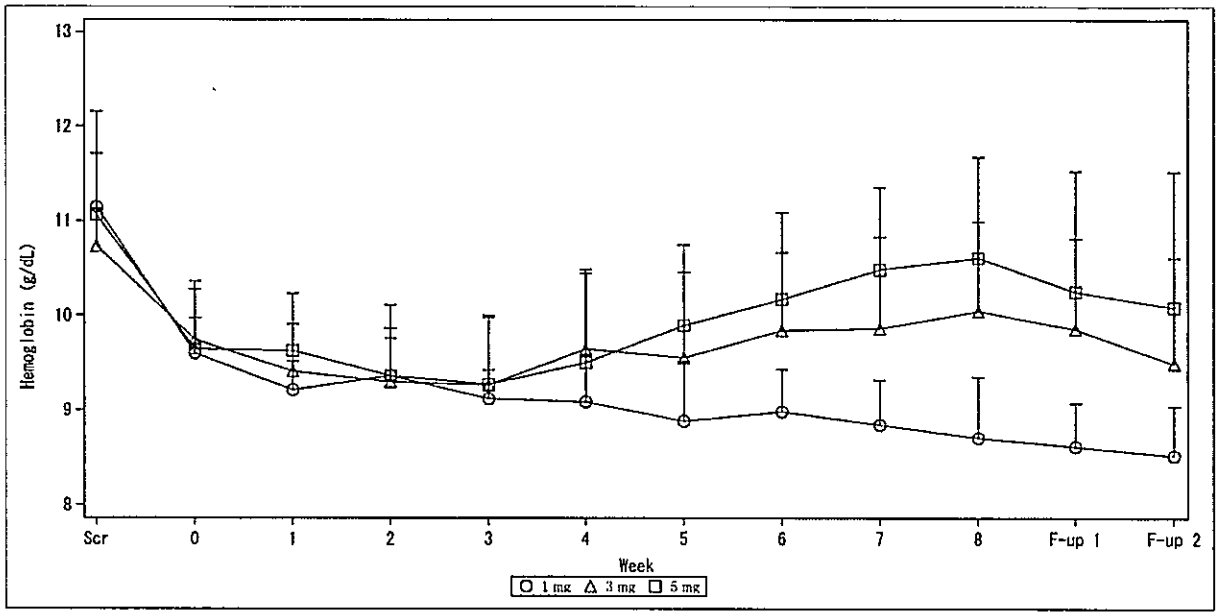


図 2.7.6.17-2　　Hb 濃度の推移（MBA2-1，PPS）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-2 図 11-1

表 2.7.6.17-6　　投与 8 週後の Hb 濃度変化量（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度 実測値（g/dL）		投与 8 週後の Hb 濃度変化量（g/dL）
		ベースライン値	投与 8 週後	
1 mg 投与群 (N = 8)	平均値±標準偏差	9.60 ± 0.68	8.71 ± 0.64	–0.89 ± 0.71
	95% CI	9.03～10.17	8.18～9.25	–1.48～–0.30
3 mg 投与群 (N = 9)	平均値±標準偏差	9.74 ± 0.23	10.04 ± 0.95	0.30 ± 0.88
	95% CI	9.57～9.92	9.31～10.78	–0.37～0.97
5 mg 投与群 (N = 8)	平均値±標準偏差	9.65 ± 0.72	10.61 ± 1.07	0.96 ± 0.68
	95% CI	9.05～10.25	9.72～11.51	0.39～1.53

Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-11

2.7.6.17.4.3.2 投与 8 週後の Hb 濃度変化量の 2 群ごとの Student's *t*-test

PPS の投与 8 週後の Hb 濃度変化量の 2 群ごとの Student's *t*-test（有意水準片側 2.5%）の結果を表 2.7.6.17-7 に示した。

3 mg 投与群の投与 8 週後の Hb 濃度変化量は，1 mg 投与群の変化量と比較して有意に大きかった（p = 0.0081）。5 mg 投与群の投与 8 週後の Hb 濃度変化量は，1 mg 投与群の変化量と比較して有意に大きかった（p = 0.0001）。5 mg 投与群と 3 mg 投与群の投与 8 週後の Hb 濃度変化量に有意な差は認められなかったものの（p = 0.1052），5 mg 投与群の Hb 濃度変化量の平均値は，3 mg 投与群と比較して大きかった。

表 2.7.6.17-7　投与 8 週後の Hb 濃度変化量の 2 群ごとの Student's *t*-test（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	投与 8 週後の Hb 濃度変化量（g/dL）	2 群ごとの Student's *t*-test p 値	
			対 1 mg 投与群	対 3 mg 投与群
1 mg 投与群（N = 8）	平均値±標準偏差	–0.89 ± 0.71	--	--
	95% CI	–1.48～–0.30		
3 mg 投与群（N = 9）	平均値±標準偏差	0.30 ± 0.88	0.0081*1	--
	95% CI	–0.37～0.97		
5 mg 投与群（N = 8）	平均値±標準偏差	0.96 ± 0.68	0.0001*1	0.1052
	95% CI	0.39～1.53		

*1：有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-14

2.7.6.17.4.3.3 投与 8 週後の Hb 濃度変化量の用量反応の検定

PPS の投与 8 週後の Hb 濃度変化量の用量反応の検定の結果を表 2.7.6.17-8 に示した。

投与 8 週後の Hb 濃度変化量は JTZ-951 の用量に依存して増加した（$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.17-8　投与 8 週後の Hb 濃度変化量の用量反応の検定（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	投与 8 週後の Hb 濃度変化量（g/dL）	用量反応の検定*1 p 値
1 mg 投与群（N = 8）	平均値±標準偏差	–0.89 ± 0.71	<0.0001
	95% CI	–1.48～–0.30	
3 mg 投与群（N = 9）	平均値±標準偏差	0.30 ± 0.88	
	95% CI	–0.37～0.97	
5 mg 投与群（N = 8）	平均値±標準偏差	0.96 ± 0.68	
	95% CI	0.39～1.53	

*1：1 mg 投与群，3 mg 投与群及び 5 mg 投与群で単調増加を仮定，対比の係数：–1，0，1，有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-16

2.7.6.17.4.4 副次評価項目

2.7.6.17.4.4.1 Ret 数

PPS の Ret 数の推移を図 2.7.6.17-3，投与 8 週後の Ret 数変化量を表 2.7.6.17-9，投与 8 週後の Ret 数変化量の 2 群ごとの Student's *t*-test（有意水準片側 2.5%）及び用量反応の検定の結果を表 2.7.6.17-10 に示した。

PPS で，投与 8 週後の Ret 数変化量は，1 mg 投与群で $0.0002\times10^6/\mu L$（95%CI：-0.0117×10^6～$0.0121\times10^6/\mu L$），3 mg 投与群で $0.0260\times10^6/\mu L$（95%CI：0.0166×10^6～$0.0355\times10^6/\mu L$），5 mg 投与群で $0.0340\times10^6/\mu L$（95%CI：0.0208×10^6～$0.0471\times10^6/\mu L$）であった。投与 8 週後の Ret 数は，1 mg 投与群でベースライン値と同程度であり，3 mg 投与群及び 5 mg 投与群ではベースライン値と比

較して有意に増加した。

PPS で，3 mg 投与群の投与 8 週後の Ret 数変化量は，1 mg 投与群の Ret 数変化量と比較して有意に大きかった（p = 0.0011）。5 mg 投与群の投与 8 週後の Ret 数変化量は，1 mg 投与群の Ret 数変化量と比較して有意に大きかった（p = 0.0005）。5 mg 投与群と 3 mg 投与群の投与 8 週後の Ret 数変化量に有意な差は認められなかったものの（p = 0.2613），5 mg 投与群の Ret 数変化量の平均値は，3 mg 投与群と比較して大きかった。

PPS で，投与 8 週後の Ret 数変化量は JTZ-951 の用量に依存して増加した（p < 0.0001）。

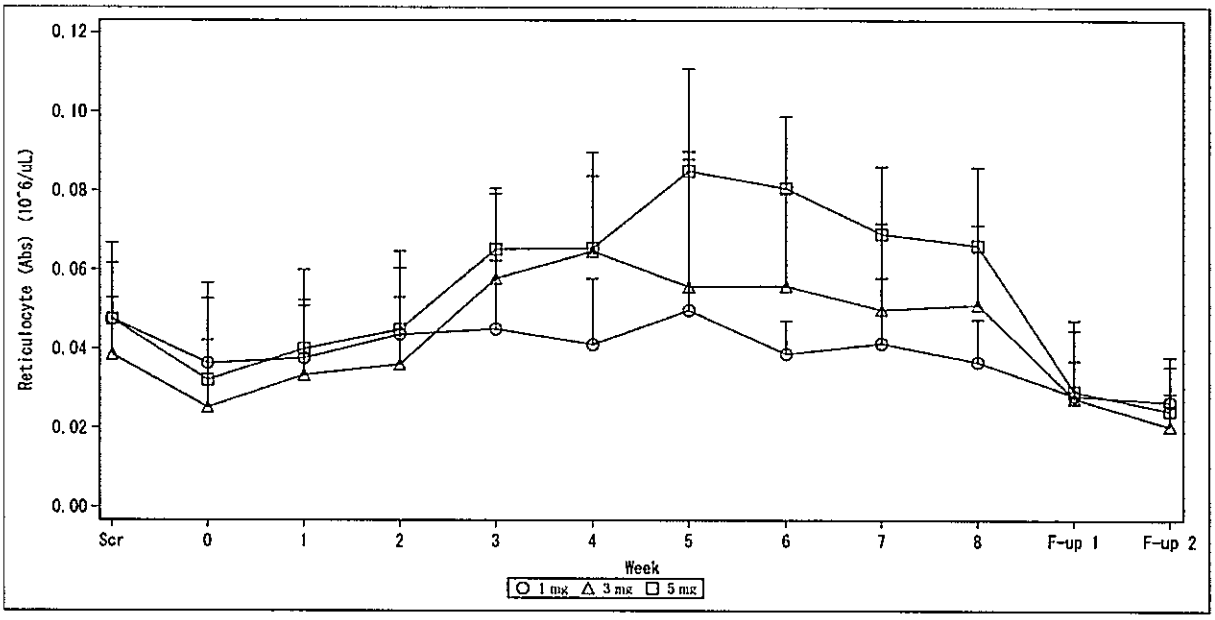


図 2.7.6.17-3　　Ret 数の推移（MBA2-1，PPS）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-2 図 11-12

表 2.7.6.17-9　　投与 8 週後の Ret 数変化量（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	Ret 数 実測値（×10⁶/μL）		投与 8 週後の Ret 数 変化量（×10⁶/μL）
		ベースライン値	投与 8 週後	
1 mg 投与群 (N = 8)	平均値±標準偏差	0.0365 ± 0.0203	0.0367 ± 0.0107	0.0002 ± 0.0143
	95% CI	0.0195～0.0534	0.0278～0.0456	−0.0117～0.0121
3 mg 投与群 (N = 9)	平均値±標準偏差	0.0252 ± 0.0171	0.0512 ± 0.0202	0.0260 ± 0.0123
	95% CI	0.0120～0.0383	0.0356～0.0667	0.0166～0.0355
5 mg 投与群 (N = 8)	平均値±標準偏差	0.0322 ± 0.0205	0.0662 ± 0.0198	0.0340 ± 0.0157
	95% CI	0.0151～0.0493	0.0496～0.0827	0.0208～0.0471

Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-25

表 2.7.6.17-10　投与 8 週後の Ret 数変化量の 2 群ごとの Student's *t*-test 及び用量反応の検定（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	投与 8 週後の Ret 数変化量（×10^6/μL）	2 群ごとの Student's *t*-test p 値		用量反応の検定*2 p 値
			対 1 mg 投与群	対 3 mg 投与群	
1 mg 投与群（N = 8）	平均値 ±標準偏差	0.0002 ± 0.0143	--	--	<0.0001
	95% CI	–0.0117 ～0.0121			
3 mg 投与群（N = 9）	平均値 ±標準偏差	0.0260 ± 0.0123	0.0011*1	--	
	95% CI	0.0166 ～0.0355			
5 mg 投与群（N = 8）	平均値 ±標準偏差	0.0340 ± 0.0157	0.0005*1	0.2613	
	95% CI	0.0208 ～0.0471			

*1：有意水準片側 2.5%
*2：1 mg 投与群，3 mg 投与群及び 5 mg 投与群で単調増加を仮定，対比の係数：–1，0，1，有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-26，表 11-27

2.7.6.17.4.4.2 Ht 値

PPS の Ht 値の推移を図 2.7.6.17-4，投与 8 週後の Ht 値変化量を表 2.7.6.17-11，投与 8 週後の Ht 値変化量の 2 群ごとの Student's *t*-test（有意水準片側 2.5%）及び用量反応の検定の結果を表 2.7.6.17-12 に示した。

PPS で，投与 8 週後の Ht 値変化量は，1 mg 投与群で–2.59%（95%CI：–4.12%～–1.06%），3 mg 投与群で 0.84%（95%CI：–1.62%～3.30%），5 mg 投与群で 3.25%（95%CI：1.11%～5.39%）であった。投与 8 週後の Ht 値は，1 mg 投与群でベースライン値と比較して有意に減少し，3 mg 投与群でベースライン値と比較して増加傾向を示し，5 mg 投与群でベースライン値と比較して有意に増加した。

PPS で，3 mg 投与群の投与 8 週後の Ht 値変化量は，1 mg 投与群の Ht 値変化量と比較して有意に大きかった（p = 0.0177）。5 mg 投与群の投与 8 週後の Ht 値変化量は，1 mg 投与群の Ht 値変化量と比較して有意に大きかった（p = 0.0001）。5 mg 投与群と 3 mg 投与群の投与 8 週後の Ht 値変化量に有意な差は認められなかったものの（p = 0.1105），5 mg 投与群の Ht 値変化量の平均値は，3 mg 投与群と比較して大きかった。

PPS で，投与 8 週後の Ht 値変化量は JTZ-951 の用量に依存して増加した（p = 0.0002）。

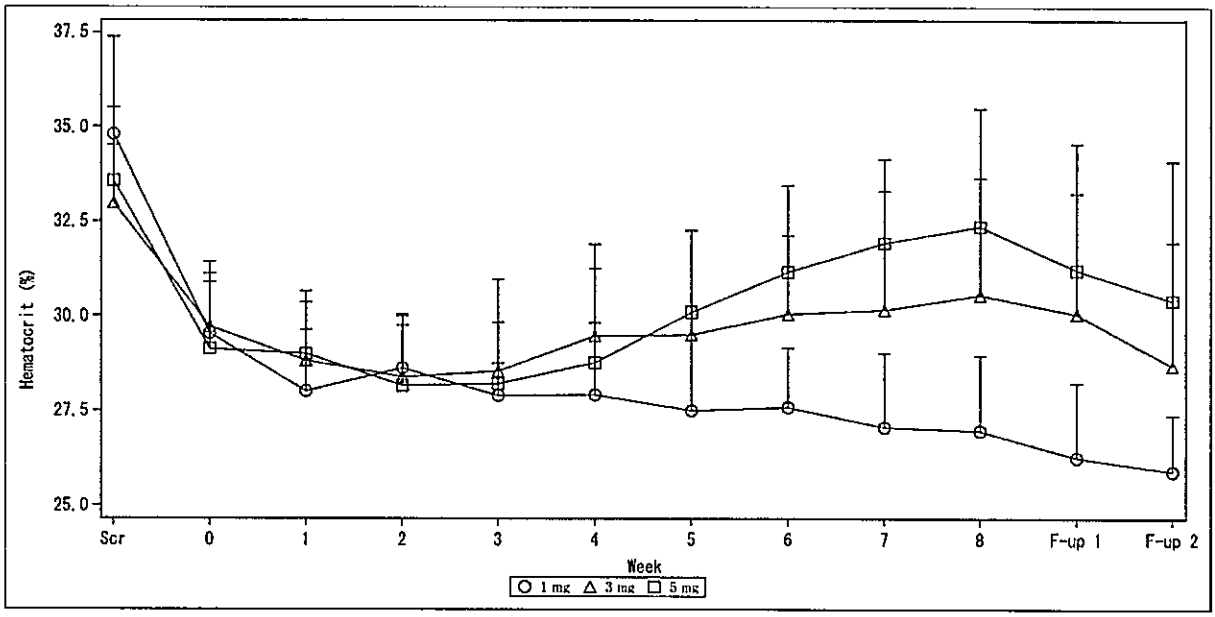


図 2.7.6.17-4　　Ht 値の推移（MBA2-1，PPS）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-2 図 11-13

表 2.7.6.17-11　　投与 8 週後の Ht 値変化量（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	Ht 値 実測値（%）		投与 8 週後の Ht 値 変化量（%）
		ベースライン値	投与 8 週後	
1 mg 投与群 (N＝8)	平均値±標準偏差	29.55 ± 1.88	26.96 ± 2.00	−2.59 ± 1.83
	95% CI	27.98〜31.12	25.29〜28.63	−4.12〜−1.06
3 mg 投与群 (N＝9)	平均値±標準偏差	29.72 ± 1.39	30.57 ± 3.10	0.84 ± 3.20
	95% CI	28.65〜30.79	28.18〜32.95	−1.62〜3.30
5 mg 投与群 (N＝8)	平均値±標準偏差	29.14 ± 1.75	32.39 ± 3.11	3.25 ± 2.56
	95% CI	27.67〜30.60	29.78〜34.99	1.11〜5.39

Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-29

表 2.7.6.17-12　投与 8 週後の Ht 値変化量の 2 群ごとの Student's *t*-test 及び用量反応の検定（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	投与 8 週後の Ht 値変化量（%）	2 群ごとの Student's *t*-test p 値		用量反応の検定[*2] p 値
			対 1 mg 投与群	対 3 mg 投与群	
1 mg 投与群（N = 8）	平均値 ±標準偏差	–2.59 ± 1.83	--	--	0.0002
	95% CI	–4.12 ～–1.06			
3 mg 投与群（N = 9）	平均値 ±標準偏差	0.84 ± 3.20	0.0177[*1]	--	
	95% CI	–1.62 ～3.30			
5 mg 投与群（N = 8）	平均値 ±標準偏差	3.25 ± 2.56	0.0001[*1]	0.1105	
	95% CI	1.11 ～5.39			

*1：有意水準片側 2.5%
*2：1 mg 投与群，3 mg 投与群及び 5 mg 投与群で単調増加を仮定，対比の係数：–1，0，1，有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-30，表 11-31

2.7.6.17.4.4.3 RBC 数

PPS の RBC 数の推移を図 2.7.6.17-5，投与 8 週後の RBC 数変化量を表 2.7.6.17-13，投与 8 週後の RBC 数変化量の 2 群ごとの Student's *t*-test（有意水準片側 2.5%）及び用量反応の検定の結果を表 2.7.6.17-14 に示した。

PPS で，投与 8 週後の RBC 数変化量は，1 mg 投与群で–34.9×10⁴/μL（95%CI：–54.3×10⁴～–15.5×10⁴/μL），3 mg 投与群で 0.7×10⁴/μL（95%CI：–22.7×10⁴～24.0×10⁴/μL），5 mg 投与群で 23.1×10⁴/μL（95%CI：2.8×10⁴～43.4×10⁴/μL）であった。投与 8 週後の RBC 数は，1 mg 投与群でベースライン値と比較して有意に減少し，3 mg 投与群でベースライン値と同程度であり，5 mg 投与群でベースライン値と比較して有意に増加した。

PPS で，3 mg 投与群の投与 8 週後の RBC 数変化量は，1 mg 投与群の RBC 数変化量と比較して有意に大きかった（p = 0.0171）。5 mg 投与群の投与 8 週後の RBC 数変化量は，1 mg 投与群の Ret 数変化量と比較して有意に大きかった（p = 0.0002）。5 mg 投与群と 3 mg 投与群の投与 8 週後の RBC 数変化量に有意な差は認められなかったものの（p = 0.1162），5 mg 投与群の RBC 数変化量の平均値は，3 mg 投与群と比較して大きかった。

PPS で，投与 8 週後の RBC 数変化量は JTZ-951 の用量に依存して増加した（p = 0.0002）。

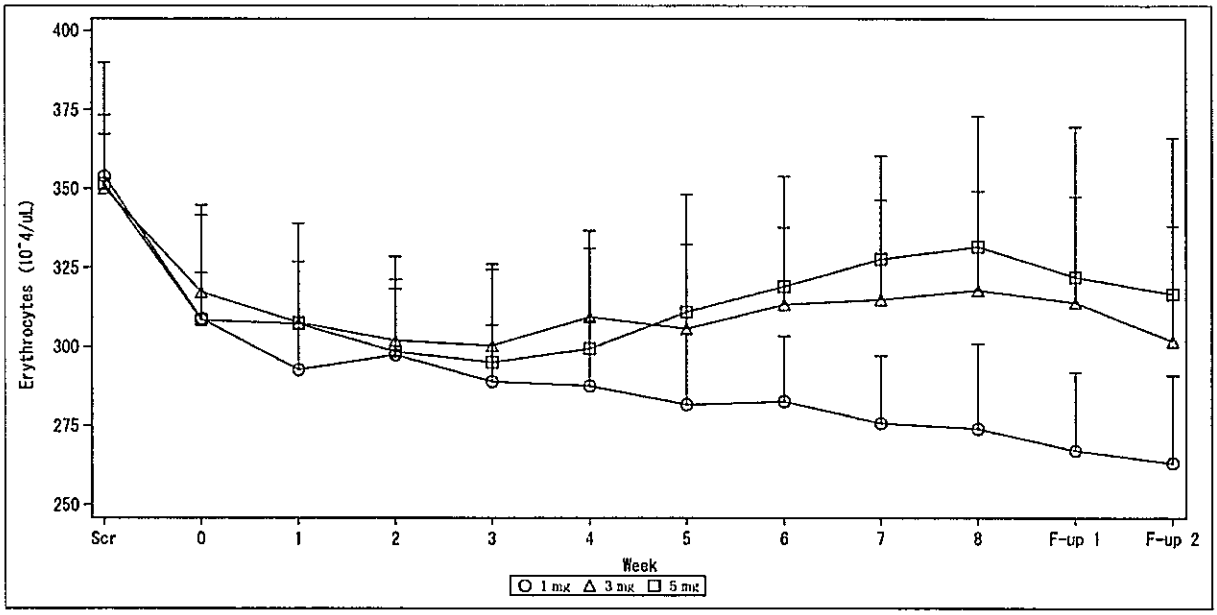


図 2.7.6.17-5　　RBC 数の推移（MBA2-1，PPS）

平均値＋標準偏差
Source：CTD5.3.5.2-2 図 11-14

表 2.7.6.17-13　　投与 8 週後の RBC 数変化量（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	RBC 数 実測値（×10⁴/μL）		投与 8 週後の RBC 数 変化量（×10⁴/μL）
		ベースライン値	投与 8 週後	
1 mg 投与群 (N＝8)	平均値±標準偏差	308.9 ± 36.1	274.0 ± 27.0	–34.9 ± 23.2
	95% CI	278.7～339.0	251.4～296.6	–54.3～–15.5
3 mg 投与群 (N＝9)	平均値±標準偏差	317.3 ± 6.1	318.0 ± 31.3	0.7 ± 30.4
	95% CI	312.7～322.0	293.9～342.1	–22.7～24.0
5 mg 投与群 (N＝8)	平均値±標準偏差	308.5 ± 33.2	331.6 ± 41.4	23.1 ± 24.3
	95% CI	280.7～336.3	297.0～366.3	2.8～43.4

Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-33

表 2.7.6.17-14　投与 8 週後の RBC 数変化量の 2 群ごとの Student's *t*-test 及び用量反応の検定（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	投与 8 週後の RBC 数変化量（%）	2 群ごとの Student's *t*-test p 値		用量反応の検定[*2] p 値
			対 1 mg 投与群	対 3 mg 投与群	
1 mg 投与群（N = 8）	平均値 ±標準偏差	–34.9 ± 23.2	--	--	0.0002
	95% CI	–54.3 ～–15.5			
3 mg 投与群（N = 9）	平均値 ±標準偏差	0.7 ± 30.4	0.0171[*1]	--	
	95% CI	–22.7 ～24.0			
5 mg 投与群（N = 8）	平均値 ±標準偏差	23.1 ± 24.3	0.0002[*1]	0.1162	
	95% CI	2.8 ～43.4			

*1：有意水準片側 2.5%
*2：1 mg 投与群，3 mg 投与群及び 5 mg 投与群で単調増加を仮定，対比の係数：–1，0，1，有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-34，表 11-35

2.7.6.17.4.5 その他の有効性評価項目

いずれの投与群でも，MCV，MCH 及び MCHC に臨床的意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.17.5 薬物動態の評価

2.7.6.17.5.1 解析したデータセット

PPS を主たる解析対象集団とし，薬物濃度の集計を実施した。感度分析として FAS に対する解析も実施した。また，安全性解析対象集団に対する解析も実施した。

2.7.6.17.5.2 JTZ-951 の血漿中濃度

PPS の JTZ-951 のトラフ血漿中濃度を表 2.7.6.17-15 に示した。

PPS で投与開始から 2 週後又は用量増加から 2 週後以降，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は一定であった。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度の平均値を用いて算出した，投与 2 週後に対する各観察日の比は，用量の増加に伴い上昇した。同様に，1 mg 投与群に対する各投与群の比も，用量の増加に伴い上昇した。また，投与開始から 2 週後又は用量増加から 2 週後以降，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は一定であったことから，JTZ-951 は投与開始から 2 週後又は用量増加から 2 週後までに定常状態に到達すると考えられた。

表 2.7.6.17-15　JTZ-951 のトラフ血漿中濃度（MBA2-1，PPS）

投与群	記述統計量	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 8 週後
1 mg 投与群	例数	8	8	8	8
	平均値 ±標準偏差*1	14.22 ± 11.32	17.02 ± 16.22	14.45 ± 9.905	20.76 ± 23.84
	投与 2 週後に対する比	1.00	1.20	1.02	1.46
	1 mg 投与群に対する比	1.00	1.00	1.00	1.00
3 mg 投与群	例数	9	9	9	9
	平均値 ±標準偏差*1	13.17 ± 8.004	32.85 ± 29.95	33.98 ± 20.23	36.76 ± 22.30
	投与 2 週後に対する比	1.00	2.49	2.58	2.79
	1 mg 投与群に対する比	0.93	1.93	2.35	1.77
5 mg 投与群	例数	7	8	8	8
	平均値 ±標準偏差*1	12.33 ± 4.744	41.31 ± 37.65	49.15 ± 29.68	46.65 ± 34.11
	投与 2 週後に対する比	1.00	3.35	3.99	3.78
	1 mg 投与群に対する比	0.87	2.43	3.40	2.25

*1：ng/mL

投与量
1 mg 投与群：投与開始日から投与 8 週後の前日まで 1 mg/日
3 mg 投与群：投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日，投与 2 週後から投与 8 週後の前日まで 3 mg/日
5 mg 投与群：投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日，投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで 3 mg/日，投与 4 週後から投与 8 週後の前日まで 5 mg/日
Source：CTD5.3.5.2-2 表 11-36

2.7.6.17.6 安全性の評価

2.7.6.17.6.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.17-16 に示した。

本治験では，1 mg 投与群 14 名，3 mg 投与群 13 名，5 mg 投与群 13 名の計 40 名に治験薬が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.17-16　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA2-1）

投与群	投与期間（日）					合計
	0≦～＜14	14≦～＜28	28≦～＜42	42≦～＜56	56≦	
1 mg 投与群	0	2	4	1	7	14
3 mg 投与群	0	2	2	0	9	13
5 mg 投与群	1	1	1	2	8	13

例数
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2 表 12-1

2.7.6.17.6.2 有害事象

2.7.6.17.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.17-17 に示した。

死亡，重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，1 mg 投与群 14 名中 1 名（7.1%）に認められた。

有害事象は，1 mg 投与群 14 名中 5 名（35.7%），3 mg 投与群 13 名中 11 名（84.6%），5 mg 投与群 13 名中 9 名（69.2%）に認められた。重症度が「高度」と判定された有害事象は認められなかった。副作用は認められなかった。

表 2.7.6.17-17　有害事象の要約（MBA2-1）

項目	JTZ-951							
	1 mg 投与群 (N = 14)		3 mg 投与群 (N = 13)		5 mg 投与群 (N = 13)		合計 (N = 40)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	5	35.7	11	84.6	9	69.2	25	62.5
高度な有害事象	0		0		0		0	
副作用	0		0		0		0	
重篤な有害事象	0		0		0		0	
重篤な副作用	0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0	
有害事象による中止	1	7.1	0		0		1	2.5

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2 表 12-2

2.7.6.17.6.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-20 に示した。

有害事象は 1 mg 投与群 14 名中 5 名（35.7%）に 10 件，3 mg 投与群 13 名中 11 名（84.6%）に 24 件，5 mg 投与群 13 名中 9 名（69.2%）に 26 件発現した。

JTZ-951 を投与した 40 名で発現した主な器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 16 名（40.0%）に 19 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 7 名（17.5%）に 7 件，「胃

腸障害」が 6 名（15.0%）に 8 件，「臨床検査」が 5 名（12.5%）に 5 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 5 名（12.5%）に 5 件，「皮膚および皮下組織障害」が 4 名（10.0%）に 4 件であった。

2.7.6.17.6.2.3 有害事象の重症度

高度と判定された有害事象は認められなかった。

中等度の有害事象は，1 mg 投与群で貧血が 1 名（7.1%），5 mg 投与群で頻脈が 1 名（7.7%）に認められた。本治験において発現した有害事象の多くは軽度であった。

2.7.6.17.6.2.4 発現頻度順の有害事象

JTZ-951 が投与された被験者で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.17-18 に示した。

JTZ-951 を投与した 40 名で 5%以上発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 11 名（27.5%），口内炎，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，嘔吐，頭痛，そう痒症及び挫傷がそれぞれ 2 名（5.0%）であった。

各群で 2 名以上に発現した有害事象は，1 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（21.4%），3 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（23.1%），頭痛が 2 名（15.4%），そう痒症が 2 名（15.4%），5 mg 投与群で鼻咽頭炎が 5 名（38.5%），口内炎が 2 名（15.4%）であった。

いずれの投与群においても，鼻咽頭炎の発現頻度が最も高かった。JTZ-951 の用量の増加に伴い発現頻度が増加した有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.17-18　発現頻度順の有害事象（5%以上）（MBA2-1）

有害事象名 (MedDRA/J V.16.0) PT	1 mg 投与群 (N = 14)		3 mg 投与群 (N = 13)		5 mg 投与群 (N = 13)		合計 (N = 40)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
鼻咽頭炎	3	21.4	3	23.1	5	38.5	11	27.5
口内炎	0		0		2	15.4	2	5.0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0		1	7.7	1	7.7	2	5.0
嘔吐	0		1	7.7	1	7.7	2	5.0
頭痛	0		2	15.4	0		2	5.0
そう痒症	0		2	15.4	0		2	5.0
挫傷	1	7.1	1	7.7	0		2	5.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2 表 12-4

2.7.6.17.6.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

本治験において，副作用は認められなかった。

2.7.6.17.6.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，重篤な有害事象は認められなかった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.17-19 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，1 mg 投与群の 1 名に挫傷及び貧血が各 1 件認められた。

休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.17-19　他の重要な有害事象一覧（MBA2-1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.16.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治療の有無	治験薬の処方変更	転帰	持続期間（日）	発現時用量
[redacted]（女性/70 歳）	1 mg 投与群	挫傷	20	軽度	関連なし	有	投与中止	回復	12	1 mg
		貧血	26	中等度	関連なし	有	投与中止	回復	6	1 mg

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2 表 12-5

2.7.6.17.6.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目に関する異常値についての基準」に抵触した，臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.17-20 に示した。各群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は，1 mg 投与群の 14 名中ではリンパ球減少が 3 名（21.4%），無機リン増加，血糖増加及び好酸球増加が各 2 名（14.3%）であった。3 mg 投与群の 13 名中では無機リン増加が 4 名（30.8%）であった。5 mg 投与群の 13 名中ではリンパ球減少が 3 名（23.1%），無機リン増加，CRP 定量増加及び D ダイマー増加が各 2 名（15.4%）であった。臨床検査異常値は散見されたものの，JTZ-951 の用量の増加に伴い異常値の発現頻度が顕著に増加した項目は認められなかった。

いずれの投与群においても，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.17-20　臨床検査異常値の発現例数（MBA2-1）

項目	方向	1 mg 投与群 (N = 14)		3 mg 投与群 (N = 13)		5 mg 投与群 (N = 13)	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
リンパ球	減少	3	21.4	1	7.7	3	23.1
無機リン	増加	2	14.3	4	30.8	2	15.4
CRP 定量	増加	0		1	7.7	2	15.4
D ダイマー	増加	0		1	7.7	2	15.4
K	増加	1	7.1	1	7.7	1	7.7
中性脂肪	増加	0		1	7.7	1	7.7
尿素窒素	増加	0		1	7.7	1	7.7
APTT	増加	0		1	7.7	1	7.7
血糖	増加	2	14.3	0		1	7.7
好中球	増加	0		0		1	7.7
総ビリルビン	増加	0		0		1	7.7
直接ビリルビン	増加	0		0		1	7.7
クレアチニン	増加	0		0		1	7.7
好塩基球	増加	0		1	7.7	0	
K	減少	0		1	7.7	0	
好酸球	増加	2	14.3	0		0	
Ca	減少	1	7.1	0		0	

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2 表 12-6

2.7.6.17.6.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。有害事象として，5 mg 投与群で頻脈が 1 名（2.5%）に認められたが，他の被験者においては臨床上問題となる変化は認められなかった。

標準 12 誘導心電図の異常はいずれの投与群においても散見されたものの，異常の発現頻度に JTZ-951 の用量に応じた増加は認められなかった。有害事象として，5 mg 投与群で QT 延長症候群が 1 名（2.5%）に認められた。その他に臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.17.6.5 その他の安全性に関する事項

胆管炎が発現した被験者（被験者識別コード [redacted]，5 mg 投与群）では，他の被験者と比較して，JTZ-951 の血漿中濃度の上昇が認められた。本被験者は，Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上となったため，治験を中止した。

2.7.6.17.7 その他の検査

2.7.6.17.7.1 EPO 及び VEGF

安全性解析対象集団の EPO の推移図を図 2.7.6.17-6 に示した。EPO は，5 mg 投与群で，投与 6 週後及び投与 8 週後に投与開始時よりわずかに増加したが，1 mg 投与群及び 3 mg 投与群に

JTZ-951 の投与に伴う明らかな変動は認められなかった。

VEGF に JTZ-951 の投与に伴う変動は認められなかった。

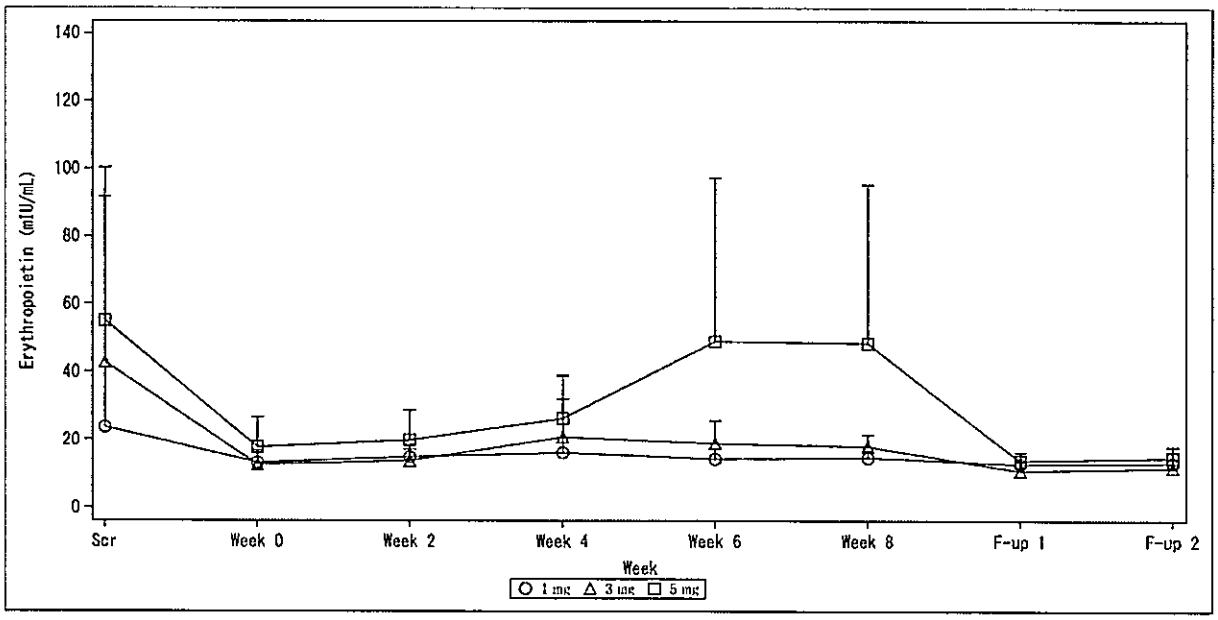


図 2.7.6.17-6　　EPO の推移（MBA2-1，安全性解析対象集団）

平均値＋標準偏差
F-up 1：投与終了 1 週後，F-up 2：投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.2-2 図 12-1

2.7.6.17.7.2 鉄関連検査

鉄関連検査において，血清鉄に JTZ-951 の投与に伴う明らかな変動は認められなかった。フェリチンは，3 mg 投与群及び 5 mg 投与群において投与開始日と比較して投与 8 週後に減少した。TIBC は，3 mg 投与群及び 5 mg 投与群において投与開始日と比較して投与 8 週後に増加した。TSAT 及びヘプシジンは，いずれの投与群においても投与開始日と比較して投与 8 週後に減少した（「CTD5.3.5.2-2 図 12-4，図 12-5，図 12-6，図 12-7」参照）。

2.7.6.17.8 考察と全般的結論

腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象として，JTZ-951 を 1 日 1 回 8 週間，1 mg から 5 mg の用量で漸増投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を探索的に検討した。投与 8 週後の Hb 濃度は，JTZ-951 の用量増加に伴い上昇した。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した。JTZ-951 を 1 日 1 回 8 週間，1 mg から 5 mg の用量で漸増投与した場合，5 mg の用量まで忍容性が認められた。

2.7.6.18 HD 患者対象 後期第 II 相臨床試験 貧血改善／維持試験 [MBA3-2]

（評価資料：CTD5.3.5.2-3）

2.7.6.18.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 後期第 II 相臨床試験

－腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象とした用量反応性の検討－

＜貧血改善／維持試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象に，ランダム化二重盲検群間比較法により JTZ-951 の用量反応性及び安全性を検討する。また，非盲検法により JTZ-951 の長期投与における維持用量及び安全性を検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 16 施設

4) 治験期間

治験開始日（パート 1 の最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（パート 2 のすべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

【パート 1】

多施設共同，ランダム化，二重盲検，非対照，並行群間比較試験

【パート 2】

多施設共同，非盲検，非対照，個体内用量調節試験

6) 試験の構成

本治験はパート 1（初期投与期），パート 2（継続投与期）の 2 つのパートで構成された。

7) 被験者数

【パート 1】

目標被験者数（計画時）：各群 20 名，合計 60 名

被験者数（解析時）：

治験薬投与開始被験者数	合計 71 名	2 mg 投与群 24 名 4 mg 投与群 24 名 6 mg 投与群 23 名
有効性解析対象集団 (FAS，Full Analysis Set)	合計 71 名	2 mg 投与群 24 名 4 mg 投与群 24 名 6 mg 投与群 23 名

【パート2】

目標被験者数（計画時）：合計 60 名（すべての被験者がパート 2 へ移行した場合）

被験者数（解析時）：

治験薬継続投与開始被験者数	合計 50 名	2 mg 開始群 11 名 4 mg 開始群 20 名 6 mg 開始群 19 名
有効性解析対象集団（FAS）	合計 50 名	2 mg 開始群 11 名 4 mg 開始群 20 名 6 mg 開始群 19 名

パート 2 の投与群の定義は以下のとおりである。

JTZ-951 継続投与群：パート 1 で 2 mg 投与群，4 mg 投与群又は 6 mg 投与群であった被験者

2 mg 開始群：　パート 1 で 2 mg 投与群であった被験者

4 mg 開始群：　パート 1 で 4 mg 投与群であった被験者

6 mg 開始群：　パート 1 で 6 mg 投与群であった被験者

8) 対象被験者

腎性貧血を伴う維持血液透析患者

9) 主要な組み入れ基準

【パート 1 の選択基準】

Scr Visit 1（観察開始日）の最初の検査を実施する前に治験参加予定者より同意を文書で取得した。Scr Visit 1 より治験薬投与前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす患者を対象とした。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- Scr Visit 1 の 12 週間以上前より，安定して週 3 回の血液透析（血液透析濾過を含む）を受けている患者
- Scr Visit 1 の TSAT が 20%，又はフェリチンが 75 ng/mL を超えている患者
- Scr Visit 1 前 8 週以内に ESA の投与を受けている患者
- Scr Visit 1 に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度が 9.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下の患者
- ESA の投与を 7 日間以上休薬し，Scr Visit 1 後 7 週以内に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度のいずれかが 8.5 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満，かつ，Scr Visit 1 の Hb 濃度に対して 0.5 g/dL 以上低下した患者（Hb 濃度が当該基準を満たした観察日を Scr Visit 2 とする）

【パート 1 の主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）

- うっ血性心不全（NYHA［New York Heart Association］分類においてIII度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- Scr Visit 1前24週以内に心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- Scr Visit 1から治験終了（パート2を含む）までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- Scr Visit 1前12週以内に赤血球輸血を受けた患者，あるいはScr Visit 1前12週以内に大量の出血を伴う外科的手術を受けた患者
- Scr Visit 1前4週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者，あるいはScr Visit 1前4週以内に経口鉄剤の投与を新たに開始，中止あるいは投与量を変更した患者
- Scr Visit 1前12週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit 1のintact-PTHが500 pg/mL以上など）
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，異常ヘモグロビン症等），溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者
- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいはScr Visit 1前5年以内に既往がある患者
- 過去にJTZ-951の治験に参加し，治験薬（実薬）の投与を受けた患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit 1の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

【パート2の主な選択基準】

治験薬の継続投与を開始する前（パート2の適格性を確認するために，治験実施医療機関にてHb濃度を測定する場合はその検査の前）に，パート1に参加した被験者のうちパート2への移行の意思を示した者より同意を文書で取得する。パート1で得られた調査結果を踏まえ，以下の基準を満たす被験者を対象とする。

- Week 6（投与6週後）に臨床検査受託機関で測定されたHb濃度が8.0 g/dL以上13.0 g/dL未満の被験者

【パート2の主な除外基準】

- パート1において，治験を中止した被験者，あるいは重篤な副作用を発現した被験者

10) 被験薬，投与量及び投与方法，使用製剤及びロット番号

【パート 1】

被験薬	JTZ-951		
投与群	2 mg 投与群	4 mg 投与群	6 mg 投与群
投与量	2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日
投与方法	1 日 1 回　食前又は就寝前[*1]　経口投与[*2]		
使用製剤	JTZ-951 錠 2 mg，4 mg 又は 6 mg		
ロット番号	JTZ-951 錠 2 mg：[redacted] JTZ-951 錠 4 mg： JTZ-951 錠 6 mg：		
使用錠数	1 回 1 錠		

*1：投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
*2：治験薬の投与は Week 0（治験薬投与開始日＝Day 1）から開始

【パート 2】

被験薬	JTZ-951
投与量	開始用量[*1]：2 mg/日又は 4 mg/日 用量範囲[*2, *3]：2 mg/日～8 mg/日
投与方法	1 日 1 回　食前又は就寝前[*4]　経口投与[*5]
使用製剤	JTZ-951 錠 2 mg，4 mg 又は 6 mg
ロット番号	JTZ-951 錠 2 mg：[redacted] JTZ-951 錠 4 mg： JTZ-951 錠 6 mg：
使用錠数	1 回 1 錠又は 2 錠

*1：パート 1 の Week 6 の Hb 濃度が，8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下のとき 4 mg/日，12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満のとき 2 mg/日
*2:Ext Week 4（継続投与 4 週後），Ext Week 8 及び Ext Week 12 では，下表「Ext Week 4, Ext Week 8 及び Ext Week 12 の用量調節の参考基準」を参考に Hb 濃度に基づき，2 mg/日～8 mg/日の範囲で用量を調節
*3：Ext Week 16 及び Ext Week 20 では，治験薬の継続投与開始日以降の Hb 濃度推移に基づき，Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下に維持されるよう，治験薬の用量を 2 mg/日～8 mg/日の範囲で 2 mg ずつ調節
*4：継続投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
*5：治験薬の継続投与は原則として Week 6 から 7 日以内に開始

【Ext Week 4，Ext Week 8 及び Ext Week 12 の用量調節の参考基準】

Hb 濃度[*1]	用量
10.0 g/dL 未満	1 段階増量 ただし，前回の観察日[*2]からの Hb 濃度の増加が 1.0 g/dL 以上の場合は用量を変更しない。
10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	用量を変更しない ただし，前回の観察日[*2]からの Hb 濃度変化量が±1.0 g/dL を超える場合は，Hb 濃度の推移等を勘案して，用量を増減することを可能とする。
12.0 g/dL 超	1 段階減量 ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合，用量を変更せずに継続する。
13.0 g/dL 以上	休薬 休薬後は，Hb 濃度が 12.0 g/dL 以下に低下した後に 1 段階減量して投与を再開する。ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合は，休薬せずに中止する。

*1：臨床検査受託機関（又は治験実施医療機関）にて測定された Hb 濃度
*2：Ext Week 4 の前回の観察日はパート 1 の Week 6

11) 投与期間

【パート 1】

6 週間（42 日間）

【パート 2】

24 週間（168 日間）

12) 調査項目及び実施時期

【パート 1】

観察期名称	前観察期		パート 1（初期投与期）							後観察期
Visit 名称	Scr Visit 1	Scr Visit 2	Week 0*3	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6 又は 中止時	F-up Visit 又は 中止後
投与開始後（週）	−8 〜−2	−2 〜−1	0	1	2	3	4	5	6	8
基準日（Day）	−56 〜−14	−14 〜−7	1	8	15	22	29	36	43	57
Scr Visit 1 基準の許容範囲（Day）	—	±3	±3	—	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲（Day）	—	—	—	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
文書同意取得	●									
登録センター連絡	●		●							
適格性の確認，被験者背景	●	●	●							
妊娠検査	●									
治験薬投与			←	—	—	—	—	—	→	
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
血液透析療法の調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
有効性の調査										
Hb 濃度，Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数，RDW	●	●*2	●	●	●	●	●	●	●	●
安全性の調査										
有害事象の調査			←	—	—	—	—	—	—	→
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●		●						●	
胸部 X 線検査		●							●*4	
眼底検査		●								●*5
血液学的検査	●		●		●		●		●	●
血液生化学的検査	●*1		●		●		●		●	●
血液凝固線溶系検査	●		●		●		●		●	●
薬物濃度の調査										
JTZ-951 の血漿中濃度					●		●		●	
その他の調査										
EPO，VEGF，鉄関連検査	●		●		●		●		●	●
服薬状況			←	—	—	—	—	—	→	

*1：intact-PTH は Scr Visit 1 のみ測定する。
*2:ESA の投与を 7 日間以上休薬し，Scr Visit 1 後 7 週以内に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度のいずれかが 8.5 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満，かつ，Scr Visit 1 の Hb 濃度に対して 0.5 g/dL 以上低下するまで，原則として毎週，最大透析間隔後の透析日の透析前に Hb 濃度のみを測定する。
*3：Scr Visit 2 の 6〜15 日後，かつ最大透析間隔後の透析日に実施する。

【以下，パート 1 にて治験を中止又は終了し，後観察期に移行する場合（パート 2 に移行しない場合）の留意事項】
*4：中止時の胸部 X 線検査は可能な限り実施する（Week 2 までの早期に中止した場合など，被験者の全身状態及び負担を考慮し，実施しなくても良い）。
*5：F-up Visit の眼底検査は Week 6 を基点に 28 日以内に実施する。また，中止後の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 28 日以内に実施する（被験者の眼の状態及び負担を考慮し，実施しなくても良い）。

【パート 2】

観察期名称	パート 2（継続投与期）								後観察期
Visit 名	Week 6	Ext Week 2	Ext Week 4	Ext Week 8	Ext Week 12	Ext Week 16	Ext Week 20	Ext Week 24 又は 継続中止時	Ext F-up Visit 又は 継続中止後
投与開始後（週）	6	8	10	14	18	22	26	30	32
基準日（Day）	43	57	71	99	127	155	183	211	225
Week 0 基準の許容範囲（Day）	±3	±3	±3	±8	±8	±8	±8	−3〜+8	−3〜+8
文書同意取得	●								
登録センター連絡	●								
適格性の確認	●								
治験薬投与*1	←	―	―	―	―	―	―	→	
治験薬用量調節			●	●	●	●	●		
薬剤，療法の調査	←	―	―	―	―	―	―	―	→
血液透析療法の調査	←	―	―	―	―	―	―	―	→
有効性の調査									
Hb 濃度，Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数，RDW	○	●	●	●	●	●	●	●	●
安全性の調査									
有害事象の調査	←	―	―	―	―	―	―	―	→
自覚症状，他覚所見	←	―	―	―	―	―	―	―	→
血圧，脈拍数，体温	○	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	○				●			●	
胸部 X 線検査	○							●*2	
眼底検査									●*3
血液学的検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●
血液生化学的検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●
血液凝固線溶系検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●
薬物濃度の調査									
JTZ-951 の血漿中濃度	○		●	●	●	●	●	●	
その他の調査									
EPO，VEGF，鉄関連検査	○		●	●	●	●	●	●	●
服薬状況	←	―	―	―	―	―	―	→	

○：パート 1 にて実施した調査項目

*1：Week 6 までの調査に基づきパート 2 の適格性を確認した後，継続投与期の治験薬を処方する。原則として，治験薬の継続投与は Week 6 から 7 日以内に開始する。

【以下，パート 2 にて治験を中止した場合の留意事項】

*2：継続中止時の胸部 X 線検査は可能な限り実施する（Ext Week 2 までの早期に中止した場合など，被験者の全身状態及び負担を考慮し，実施しなくても良い）。

*3：Ext Week 24 の眼底検査は Ext Week 24 を基点に−14 日〜+28 日に実施する。また，継続中止時の眼底検査は可能な限り継続中止日を基点に 28 日以内に実施する。

13) 評価項目

【パート 1 の有効性】

(1) パート 1 の主要評価項目

- Hb 濃度上昇速度

(2) パート 1 の副次評価項目

- 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量
- 各観察日における Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達率
- Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間

(3) パート 1 のその他の有効性評価項目

- 赤血球関連パラメータの検査値，変化量

(4) パート 1 の探索的解析

- 混合効果モデルを用いた Hb 濃度(Week 0 から Week 4)の上昇速度の傾向検定
- 混合効果モデルを用いた Hb 濃度(Week 0 から Week 4)の上昇速度の最小二乗平均の投与群間差
- 混合効果モデルを用いた Hb 濃度(Week 2 から Week 6)の上昇速度の傾向検定
- 混合効果モデルを用いた Hb 濃度(Week 2 から Week 6)の上昇速度の最小二乗平均の投与群間差

【パート 2 の有効性】

(1) パート 2 の有効性評価項目

- 各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量
- 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率
- 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量，服薬量及び服薬率
- 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数
- 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値，変化量及び鉄剤の使用状況

(2) パート 2 の探索的解析

- Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値
- Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

【安全性】

- 有害事象，副作用，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査及び臨床検査

【薬物動態】

- 各観察時点における JTZ-951 の血漿中濃度

2.7.6.18.2 統計及び解析手法

2.7.6.18.2.1 有効性

2.7.6.18.2.1.1 解析対象集団

有効性の解析では，最大の解析対象集団（FAS，Full Analysis Set）を主たる解析対象集団とした。治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS，Per Protocol Set）を感度分析のための解析対象集団とした。

【パート 1】

- FAS
  治験薬が投与され，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例
- PPS
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して Week 6 の評価（Week 6 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

【パート 2】

- FAS
  治験薬が継続投与され，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例
- PPS
  治験実施計画に適合し，治験薬の継続投与開始後の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して Ext Week 24 の評価（Ext Week 24 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

2.7.6.18.2.2 パート 1

2.7.6.18.2.2.1.1 パート 1 の主要評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) Hb 濃度上昇速度

Week 0 を含むパート 1 の Hb 濃度に対して，固定効果に投与群及び投与群と時間の交互作用を，変量効果に切片及び時間を設定した混合効果モデルにより，週あたりの Hb 濃度上昇速度を比較する解析を実施した。

(a) 主解析

上記の混合効果モデルで，単調増加の傾向検定（対比：–1，0，1）を行った（有意水準：片側 2.5%）。以下に示した仮説について H0 を H1 に対して検定し，棄却された場合に用量反応関係ありと判定した。2 mg 投与群，4 mg 投与群，6 mg 投与群の Hb 濃度上昇速度の母平均をそれぞれ μ1，μ2，μ3 と示した。

包括的帰無仮説：各群の Hb 濃度上昇速度の母平均（μ）が等しい
H0：μ1＝μ2＝μ3
対立仮説：用量反応関係が単調増加
H1：μ1≦μ2≦μ3，かつ μ1＜μ3

(b) 副解析

主解析で用いた混合効果モデルで，投与群ごとに最小二乗平均及びその 95%信頼区間を求め，最小二乗平均について 2 mg 投与群を対照に群間比較を行い，群間の差の 95%信頼区間と p 値を算出した。なお，多重性は考慮しなかった。

2.7.6.18.2.2.1.2 パート 1 の副次評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) 各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量

投与群別に各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。また，検査値，変化量はカテゴリを定め，投与群別に度数を集計した。

(2) 各観察日における Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達率

投与群別に各観察日の Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達率の度数集計及び到達率の 95%信頼区間を算出した。

(3) Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間

投与群別に Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間を Kaplan-Meier 法を用いて解析を行った。投与 6 週後（Week 6）まで達成しなかった場合は投与 6 週後の観察日を，ベースラインが目標値以上の場合は投与開始日（Week 0）を打ち切り発生日とした。

2.7.6.18.2.2.1.3 パート 1 のその他の有効性評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

投与群別に各観察日の赤血球関連パラメータ（Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数［MCV，MCH，MCHC］及び RDW）の検査値，変化量の記述統計量を算出した。

2.7.6.18.2.2.1.4 パート 1 の探索的解析

解析対象集団を FAS とした。

(1) 混合効果モデルを用いた Hb 濃度(Week 0 から Week 4)の上昇速度の傾向検定

Week 0 から Week 4 の Hb 濃度を用いて，主要評価項目の主解析と同様の検定を行った。

(2) 混合効果モデルを用いた Hb 濃度(Week 0 から Week 4)の上昇速度の最小二乗平均の投与群間差

Week 0 から Week 4 の Hb 濃度を用いて，主要評価項目の副解析と同様の検定を行った。

(3) 混合効果モデルを用いた Hb 濃度(Week 2 から Week 6)の上昇速度の傾向検定

Week 2 から Week 6 の Hb 濃度を用いて，主要評価項目の主解析と同様の検定を行った。

(4) 混合効果モデルを用いた Hb 濃度(Week 2 から Week 6)の上昇速度の最小二乗平均の投与群間差

Week 2 から Week6 の Hb 濃度を用いて，主要評価項目の副解析と同様の検定を行った。

2.7.6.18.2.3 パート 2

2.7.6.18.2.3.1.1 パート 2 の有効性評価項目

解析対象集団を FAS 及び PPS とした。

(1) 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量

JTZ-951 継続投与群の継続投与開始後の各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。2 mg 開始群，4 mg 開始群及び 6 mg 開始群のパート 1 を含む各観察日の Hb 濃度の検査値，変化量の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。また，検査値，変化量はカテゴリを定め，全体及び投与群ごとに度数を集計した。

(2) 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率

JTZ-951 継続投与群，2 mg 開始群，4 mg 開始群及び 6 mg 開始群の度数集計及び 95%信頼区間を算出した。

(3) 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量，服薬量及び服薬率

JTZ-951 継続投与群，2 mg 開始群，4 mg 開始群及び 6 mg 開始群の継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の平均処方量，平均服薬量及び服薬率の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。また，平均処方量，平均服薬量及び服薬率はカテゴリを定め，JTZ-951 継続投与群，2 mg 開始群，4 mg 開始群及び 6 mg 開始群の度数を集計し，平均処方量のカテゴリの推移図を作成した。

(4) 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数

JTZ-951 継続投与群，2 mg 開始群，4 mg 開始群及び 6 mg 開始群の度数を集計した。

(5) 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値，変化量及び鉄剤の使用状況

JTZ-951 継続投与群の継続投与開始後の各観察日の Ret 数, Ht 値, RBC 数, 赤血球恒数(MCV, MCH，MCHC)，RDW について，記述統計量を算出した。JTZ-951 継続投与群の経口鉄剤の使用有無，静注鉄剤の使用有無及び静注鉄剤の使用量の記述統計量を算出した。

2.7.6.18.2.3.1.2 パート 2 の探索的解析

解析対象集団を FAS とした。

(1) Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

全体及び投与群ごとに Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

(2) Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

全体及び投与群ごとに Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

2.7.6.18.2.4 安全性

2.7.6.18.2.4.1 解析対象集団

解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

【パート 1 の安全性解析対象集団】

治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例

【パート 2 の安全性解析対象集団】

治験薬が継続投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例

2.7.6.18.2.4.2 パート 1

(1) 有害事象及び副作用

Week 0 の調査開始時から Week 6（治験薬の継続投与開始前まで）あるいは F-up Visit（又は中止後）の調査終了までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，投与群別に有害事象を集計した。

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.18.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は 2 段階（関連あり，関連なし）で判定した。因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各観察日における検査値の記述統計量を投与群別に算出し，計数値は各観察日における分類値を投与群別に度数集計し，安全性を検討した。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性を検討した。また，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する臨床検査値を異常値とし，投与群別に発現例数（発現率）を算出した。

2.7.6.18.2.4.3 パート 2

(1) 有害事象及び副作用

Week 0 の調査開始時から Ext F-up Visit（又は継続中止後）の調査終了までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，有害事象を集計した。

症例報告書に記載された有害事象名は，「MedDRA/J V.18.0」の下層語（LLT）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT）又は器官別大分類（SOC）を用いた。

有害事象の集計及び評価を行った。有害事象の因果関係は 2 段階（関連あり，関連なし）

で判定した。因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。副作用の集計も有害事象と同様に行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各観察日における検査値の記述統計量を算出し，計数値は各観察日における分類値を度数集計し，安全性を検討した。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性を検討した。検査値の異常値に関しては，治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出し，安全性を検討した。

2.7.6.18.2.5 薬物動態

解析対象集団を FAS，PPS 及び安全性解析対象集団とした。

JTZ-951 の血漿中濃度を採血前の最終服薬からの経過時間に対して投与群別（パート 1）又は投与量別（パート 2）にプロットし，JTZ-951 の薬物動態を確認した。

2.7.6.18.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.18-1 に示した。

パート 1 では 124 名の被験者から文書同意を取得し，71 名が各群にランダムに割り付けられた。2 mg 投与群 24 名，4 mg 投与群 24 名，6 mg 投与群 23 名の合計 71 名に治験薬が投与された。

パート 1 の 6 週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者は，2 mg 投与群 14 名，4 mg 投与群 21 名，6 mg 投与群 19 名の合計 54 名であった。Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の値を示したため中止となった被験者は，2 mg 投与群 7 名，4 mg 投与群 2 名，6 mg 投与群 1 名であった。Hb 濃度が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超える上昇量を示したため中止となった被験者は，4 mg 投与群 1 名，6 mg 投与群 2 名であった。

パート 1 の投与，観察を完了した被験者 54 名中，再度文書同意を取得し，パート 2 に移行して継続投与された被験者は 50 名（2 mg 開始群 11 名，4 mg 開始群 20 名，6 mg 開始群 19 名）であった。

パート 2 の 24 週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者は合計 46 名であった。内訳は 2 mg 開始群 10 名，4 mg 開始群 19 名，6 mg 開始群 17 名であった。

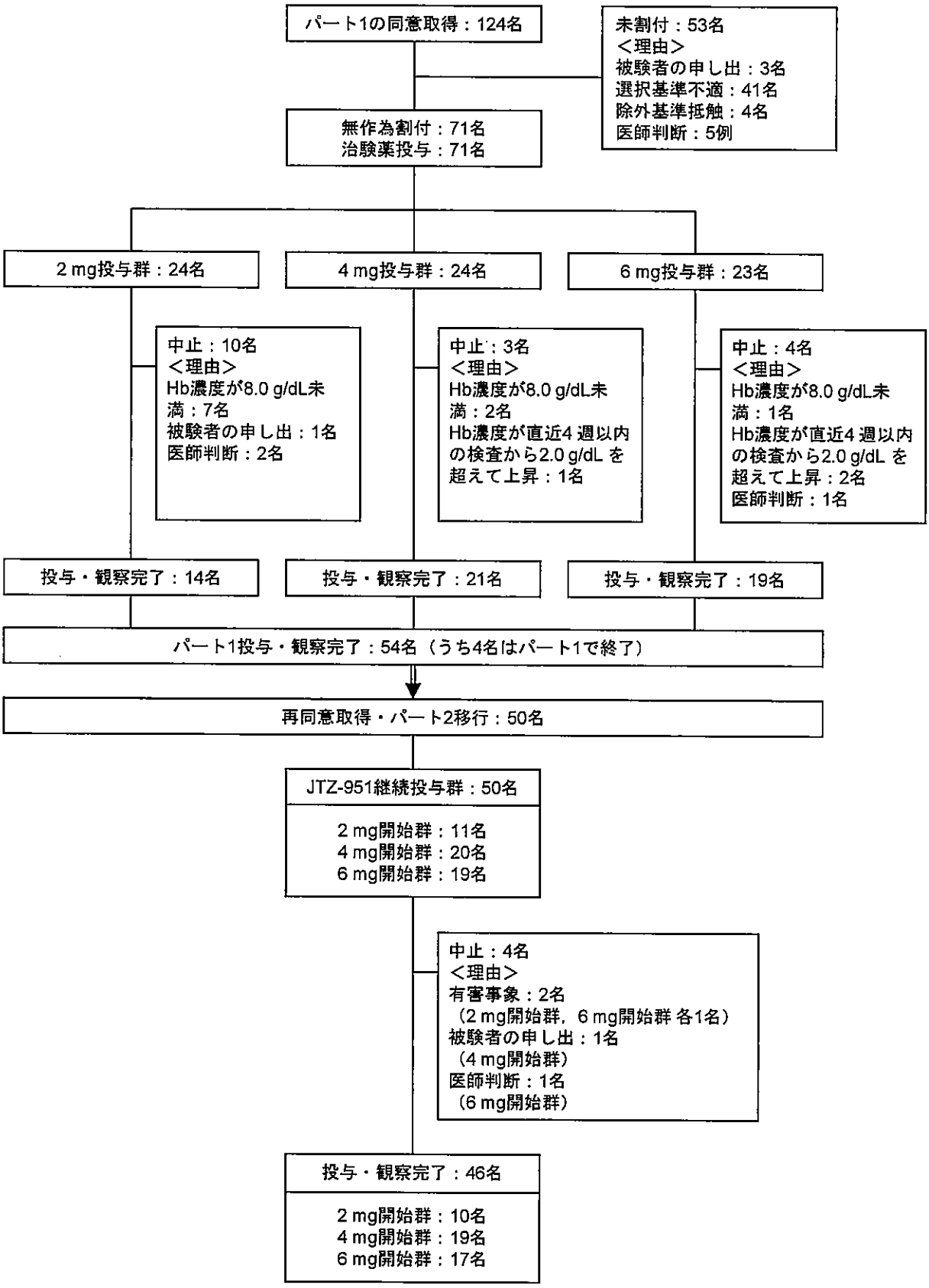


図 **2.7.6.18-1**　　被験者の内訳（**MBA3-2**）

Source：CTD5.3.5.2-3 図 10-1

2.7.6.18.4 有効性の評価（パート 1）

2.7.6.18.4.1 解析したデータセット

パート 1 の有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.18-1 に示した。

パート 1 では，治験薬が投与された 71 名すべて（2 mg 投与群 24 名，4 mg 投与群 24 名，6 mg 投与群 23 名）FAS として採用した。

表 2.7.6.18-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA3-2，パート 1）

投与群	治験薬投与開始被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
2 mg 投与群	24	24	0 〔理由〕 --	14	10 〔理由〕*1 治験薬服薬率が 75%未満：1 Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：10
4 mg 投与群	24	24	0 〔理由〕 --	21	3 〔理由〕 Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：3
6 mg 投与群	23	23	0 〔理由〕 --	20	3 〔理由〕*1 治験薬服薬率が 75%未満：1 Week 6（Week 6 に該当する中止時の評価含む）の有効性評価なし：3
合計	71	71	0	55	16

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-1

2.7.6.18.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.18.4.2.1 被験者背景

パート 1 の FAS の主な被験者背景を表 2.7.6.18-2，Scr Visit 1 前直近の ESA の使用状況を表 2.7.6.18-3 に，Scr Visit 1 前直近の ESA 投与量を表 2.7.6.18-4 に，経口鉄剤の使用状況を表 2.7.6.18-5 に示した。

FAS で被験者背景，ESA の使用状況及び投与量，並びに経口鉄剤の使用状況に，有効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間に認められず，調整解析は実施しなかった。

表 2.7.6.18-2　被験者背景（MBA3-2，パート 1，FAS）

項目（単位）		2 mg 投与群 (N = 24)	4 mg 投与群 (N = 24)	6 mg 投与群 (N = 23)	p 値	合計 (N = 71)
年齢（歳）	平均値 ± 標準偏差	68.8 ± 8.4	66.9 ± 11.0	62.7 ± 10.6	0.1171 *1	66.2 ± 10.2
性別	男性	9 (37.5%)	11 (45.8%)	13 (56.5%)	0.4575 *2	33 (46.5%)
	女性	15 (62.5%)	13 (54.2%)	10 (43.5%)		38 (53.5%)
閉経［女性のみ］	閉経前	1 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1.0000 *2	1 (2.6%)
	閉経後	14 (93.3%)	13 (100%)	10 (100%)		37 (97.4%)
体重（kg）	平均値 ± 標準偏差	55.87 ± 10.46	56.45 ± 14.95	59.33 ± 8.18	0.5515 *1	57.19 ± 11.52
ドライウエイト（kg）	平均値 ± 標準偏差	53.43 ± 9.94	53.78 ± 14.36	56.77 ± 7.93	0.5319 *1	54.63 ± 11.06
BMI*3 (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	21.16 ± 2.55	21.24 ± 4.02	22.26 ± 1.96	0.3786 *1	21.55 ± 2.98
収縮期血圧（mmHg）	平均値 ± 標準偏差	146.5 ± 21.3	150.7 ± 16.4	149.3 ± 16.2	0.7254 *1	148.8 ± 18.0
拡張期血圧（mmHg）	平均値 ± 標準偏差	76.0 ± 11.1	79.8 ± 9.5	81.3 ± 12.5	0.2382 *1	79.0 ± 11.1
脈拍数（回/min）	平均値 ± 標準偏差	74.0 ± 14.5	74.4 ± 12.2	76.1 ± 10.2	0.8251 *1	74.8 ± 12.3
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	7 (29.2%)	9 (37.5%)	5 (21.7%)	0.8775 *2	21 (29.6%)
	糖尿病性腎症	7 (29.2%)	6 (25.0%)	10 (43.5%)		23 (32.4%)
	腎硬化症	5 (20.8%)	4 (16.7%)	4 (17.4%)		13 (18.3%)
	他	5 (20.8%)	5 (20.8%)	4 (17.4%)		14 (19.7%)
血液透析歴（年）	平均値 ± 標準偏差	8.39 ± 7.07	8.62 ± 4.40	7.30 ± 7.61	0.7606 *1	8.12 ± 6.43
	＜1	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.3%)	0.1732 *2	4 (5.6%)
	1≦～＜10	14 (58.3%)	13 (54.2%)	19 (82.6%)		46 (64.8%)
	10≦	8 (33.3%)	10 (41.7%)	3 (13.0%)		21 (29.6%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test，*3：ドライウエイトを用いて算出
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-2

表 2.7.6.18-3　Scr Visit 1 前直近の ESA 使用状況（MBA3-2，パート 1，FAS）

項目		2 mg 投与群 (N = 24)	4 mg 投与群 (N = 24)	6 mg 投与群 (N = 23)	p 値	合計 (N = 71)
rHuEPO*1	有	13 (54.2%)	13 (54.2%)	15 (65.2%)	0.7203 *2	41 (57.7%)
	無	11 (45.8%)	11 (45.8%)	8 (34.8%)		30 (42.3%)
ダルベポエチン アルファ	有	7 (29.2%)	9 (37.5%)	5 (21.7%)	0.5261 *2	21 (29.6%)
	無	17 (70.8%)	15 (62.5%)	18 (78.3%)		50 (70.4%)
エポエチン ベータ ペゴル	有	4 (16.7%)	3 (12.5%)	3 (13.0%)	1.0000 *2	10 (14.1%)
	無	20 (83.3%)	21 (87.5%)	20 (87.0%)		61 (85.9%)

例数（%）
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-3

表 2.7.6.18-4　Scr Visit 1 前直近の ESA 投与量（MBA3-2，パート 1，FAS）

項目（単位）			2 mg 投与群 (N = 24)	4 mg 投与群 (N = 24)	6 mg 投与群 (N = 23)	p 値	合計 (N = 71)
rHuEPO*1	例数		13	13	15	0.7905 *3	41
	投与量*2 (IU/週)	平均値 ±標準偏差	4673.1 ± 2314.8	4961.5 ± 2534.9	4350.0 ± 2217.6		4646.3 ± 2306.9
		＜4500	4 (30.8%)	5 (38.5%)	8 (53.3%)	0.4528 *4	17 (41.5%)
		4500≦	9 (69.2%)	8 (61.5%)	7 (46.7%)		24 (58.5%)
ダルベポエチン アルファ	例数		7	9	5	0.5036 *3	21
	投与量*2 (μg/週)	平均値 ±標準偏差	13.2 ± 8.3	18.1 ± 9.0	13.5 ± 9.9		15.4 ± 8.8
		＜20	6 (85.7%)	6 (66.7%)	4 (80.0%)	0.8142 *4	16 (76.2%)
		20≦	1 (14.3%)	3 (33.3%)	1 (20.0%)		5 (23.8%)
エポエチン ベータ ペゴル	例数		4	3	3	0.2055 *3	10
	投与量*2 (μg/4 週)	平均値 ±標準偏差	100.0 ± 40.8	33.3 ± 14.4	108.3 ± 80.4		82.5 ± 56.6
		＜150	3 (75.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1.0000 *4	8 (80.0%)
		150≦	1 (25.0%)	0 (0%)	1 (33.3%)		2 (20.0%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*2：カテゴリ集計時は，ESA それぞれの使用例数を分母にして割合を算出
*3：分散分析
*4：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-4

表 2.7.6.18-5　経口鉄剤の使用状況（MBA3-2，パート 1，FAS）

項目		2 mg 投与群 (N = 24)	4 mg 投与群 (N = 24)	6 mg 投与群 (N = 23)	p 値	合計 (N = 71)
経口鉄剤の使用状況	有	2 (8.3%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0.5364 *1	3 (4.2%)
	無	22 (91.7%)	24 (100%)	22 (95.7%)		68 (95.8%)

例数（%）
*1：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-5

2.7.6.18.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

パート 1 の有効性のベースラインは Week 0 の時点で測定された検査値とした。パート 1 の FAS の Hb 濃度のベースラインを表 2.7.6.18-6 に示した。

Hb 濃度のベースラインの平均値及びカテゴリ集計の不均衡を有意水準両側 15%の目安で検討した結果，投与群間に特筆すべき偏りは認められなかった。

表 2.7.6.18-6　　Hb 濃度のベースライン（MBA3-2，パート 1，FAS）

項目（単位）	記述統計量	2 mg 投与群 (N = 24)	4 mg 投与群 (N = 24)	6 mg 投与群 (N = 23)	p 値
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 ±標準偏差	9.15 ± 0.55	9.32 ± 0.56	9.12 ± 0.69	0.4754 *1
	＜8	1 (4.2%)	0 (0%)	1 (4.3%)	0.7359 *2
	8≦～＜9	7 (29.2%)	5 (20.8%)	9 (39.1%)	
	9≦～＜10	15 (62.5%)	18 (75.0%)	12 (52.2%)	
	10≦	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.3%)	

例数（%），記述統計量は除く
*1：分散分析，*2：Fisher's exact test
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-6

2.7.6.18.4.3 パート 1 の主要評価項目：Hb 濃度上昇速度

2.7.6.18.4.3.1 主解析：混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の傾向検定

パート 1 の FAS の混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の傾向検定の結果を表 2.7.6.18-7 に示した。

Hb 濃度上昇速度は，2 mg 投与群では–0.168 g/dL/week（95% CI：–0.259～–0.077 g/dL/week），4 mg 投与群では 0.094 g/dL/week（95% CI：0.007～0.181 g/dL/week），6 mg 投与群では 0.158 g/dL/week（95% CI：0.068～0.248 g/dL/week）であった。混合効果モデルを用いた単調増加の傾向検定の結果，Hb 濃度上昇速度に JTZ-951 の用量反応性が認められた（p＜0.0001）。

表 2.7.6.18-7　　混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の傾向検定（MBA3-2, パート 1, FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	Hb 濃度上昇速度の傾向検定*1 p 値（両側）
2 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差	–0.168 ± 0.045	<0.0001
	95% CI	–0.259～–0.077	
4 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差	0.094 ± 0.044	
	95% CI	0.007～0.181	
6 mg 投与群 (N = 23)	最小二乗平均±標準誤差	0.158 ± 0.045	
	95% CI	0.068～0.248	

*1：2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群で単調増加を仮定，
対比の係数：–1，0，1，有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-7

2.7.6.18.4.3.2 副解析：混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差

パート 1 の FAS の混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差を表 2.7.6.18-8 に示した。

4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の Hb 濃度上昇速度は，2 mg 投与群と比較して有意に大きかった（4 mg 投与群：p＝0.0001，6 mg 投与群：p＜0.0001）。

表 2.7.6.18-8　混合効果モデルを用いた Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差（MBA3-2，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	p 値
4 mg 投与群 (N = 24)	2 mg 投与群との差 95% CI	0.262 0.136～0.388	0.0001
6 mg 投与群 (N = 23)	2 mg 投与群との差 95% CI	0.327 0.199～0.455	<0.0001

Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-8

2.7.6.18.4.4 パート 1 の副次評価項目

2.7.6.18.4.4.1 各観察日における Hb 濃度の検査値，変化量

パート 1 の FAS の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.18-9，Hb 濃度の推移図を図 2.7.6.18-2 に示した。

2 mg 投与群の投与終了時評価（EOT）の Hb 濃度は 8.45 g/dL（変化量：–0.71 g/dL，95% CI：−1.08～–0.34 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。EOT の Hb 濃度は，4 mg 投与群では 9.89 g/dL（変化量：0.57 g/dL，95% CI：0.10～1.03 g/dL），6 mg 投与群では 10.06 g/dL（変化量：0.93 g/dL，95% CI：0.53～1.34 g/dL）であった。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の EOT の Hb 濃度はベースラインと比較して有意に上昇した。JTZ-951 の用量増加に伴い EOT の Hb 濃度が上昇した。

表 2.7.6.18-9　　Hb 濃度の記述統計量（MBA3-2，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）		
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	ベースライン (Week 0)
2 mg 投与群 (N = 24)	例数	24	24	24
	平均値± 標準偏差	10.85 ± 0.75	9.46 ± 0.30	9.15 ± 0.55
	95% CI	10.53 ～11.17	9.34 ～9.59	8.92 ～9.39
4 mg 投与群 (N = 24)	例数	24	24	24
	平均値± 標準偏差	10.69 ± 0.72	9.51 ± 0.32	9.32 ± 0.56
	95% CI	10.39 ～11.00	9.38 ～9.65.	9.09 ～9.56
6 mg 投与群 (N = 23)	例数	23	23	23
	平均値± 標準偏差	10.52 ± 0.74	9.44 ± 0.43	9.12 ± 0.69
	95% CI	10.20 ～10.84	9.26 ～9.63	8.83 ～9.42

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）						
		Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	EOT
2 mg 投与群 (N = 24)	例数	24	24	20	19	15	14	24
	平均値± 標準偏差	8.86 ± 0.44	8.63 ± 0.57	8.74 ± 0.70	8.67 ± 0.80	8.98 ± 0.79	8.96 ± 0.71	8.45 ± 0.85
	95% CI	8.67 ～9.04	8.39 ～8.87	8.41 ～9.06	8.29 ～9.06	8.54 ～9.42	8.55 ～9.37	8.09 ～8.80
4 mg 投与群 (N = 24)	例数	24	24	24	22	21	21	24
	平均値± 標準偏差	9.30 ± 0.64	9.48 ± 0.81	9.58 ± 1.00	9.77 ± 0.97	9.86 ± 0.88	9.97 ± 0.98	9.89 ± 1.20
	95% CI	9.02 ～9.57	9.14 ～9.82	9.16 ～10.00	9.34 ～10.20	9.46 ～10.26	9.52 ～10.41	9.38 ～10.39
6 mg 投与群 (N = 23)	例数	23	23	21	21	20	20	23
	平均値± 標準偏差	9.30 ± 0.87	9.60 ± 0.92	10.01 ± 0.73	10.04 ± 0.66	10.24 ± 0.92	10.29 ± 0.94	10.06 ± 1.24
	95% CI	8.92 ～9.67	9.20 ～10.00	9.68 ～10.35	9.74 ～10.34	9.81 ～10.67	9.85 ～10.72	9.52 ～10.59

EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-9

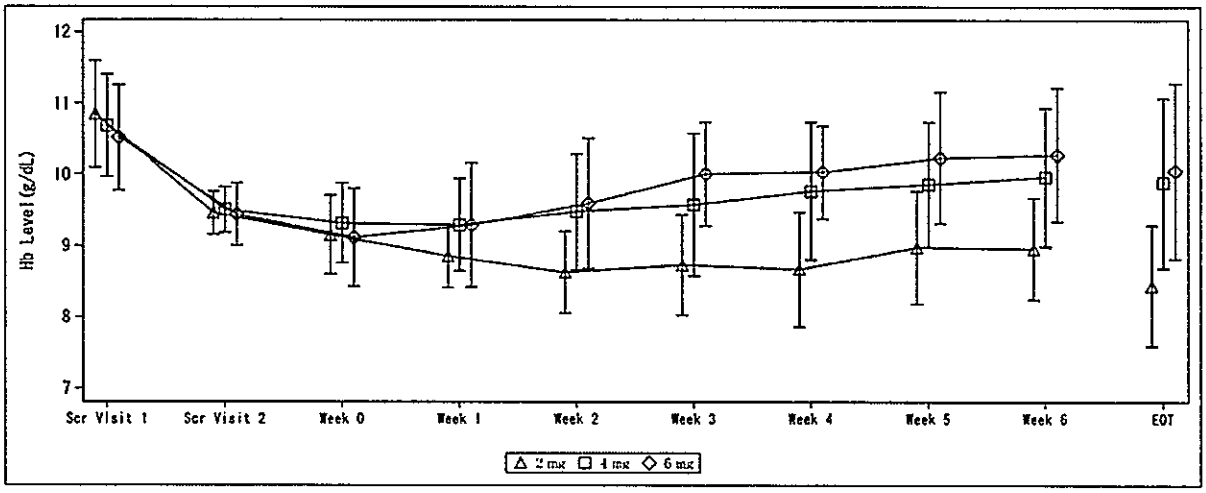


図 2.7.6.18-2　　Hb 濃度の推移図（MBA3-2，パート 1，FAS）

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.2-3 図 11-2

2.7.6.18.4.4.2 各観察日における Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達率

パート 1 の FAS の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率を表 2.7.6.18-10，Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達率を表 2.7.6.18-11 に示した。

JTZ-951 の投与開始後，2 mg 投与群では Hb 濃度 10.0 g/dL 以上へ到達した被験者はほとんど認められなかった。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率が上昇した。

JTZ-951 の投与開始後，2 mg 投与群では，Hb 濃度 11.0 g/dL 以上へ到達した被験者は認められなかった。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では，Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達率が上昇した。

表 2.7.6.18-10　Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率（MBA3-2，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量		Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	EOT
2 mg 投与群 (N＝24)	例数		24	24	24	21	19	15	14	24
	10.0 g/dL 以上	到達例数	1	0	0	1	1	0	0	0
		到達率	4.2%	0%	0%	4.8%	5.3%	0%	0%	0%
		95% CI	0.1% ～21.1%	0.0% ～14.2%	0.0% ～14.2%	0.1% ～23.8%	0.1% ～26.0%	0.0% ～21.8%	0.0% ～23.2%	0.0% ～14.2%
4 mg 投与群 (N＝24)	例数		24	24	24	24	22	21	21	24
	10.0 g/dL 以上	到達例数	1	4	6	8	6	9	11	12
		到達率	4.2%	16.7%	25.0%	33.3%	27.3%	42.9%	52.4%	50.0%
		95% CI	0.1% ～21.1%	4.7% ～37.4%	9.8% ～46.7%	15.6% ～55.3%	10.7% ～50.2%	21.8% ～66.0%	29.8% ～74.3%	29.1% ～70.9%
6 mg 投与群 (N＝23)	例数		23	23	23	21	21	20	20	23
	10.0 g/dL 以上	到達例数	1	4	9	12	13	11	13	14
		到達率	4.3%	17.4%	39.1%	57.1%	61.9%	55.0%	65.0%	60.9%
		95% CI	0.1% ～21.9%	5.0% ～38.8%	19.7% ～61.5%	34.0% ～78.2%	38.4% ～81.9%	31.5% ～76.9%	40.8% ～84.6%	38.5% ～80.3%

EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-12

表 2.7.6.18-11　Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達率（MBA3-2，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量		Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	EOT
2 mg 投与群 (N＝24)	例数		24	24	24	21	19	15	14	24
	11.0 g/dL 以上	到達例数	0	0	0	0	0	0	0	0
		到達率	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
		95% CI	0.0% ～14.2%	0.0% ～14.2%	0.0% ～14.2%	0.0% ～16.1%	0.0% ～17.6%	0.0% ～21.8%	0.0% ～23.2%	0.0% ～14.2%
4 mg 投与群 (N＝24)	例数		24	24	24	24	22	21	21	24
	11.0 g/dL 以上	到達例数	0	0	0	2	3	2	2	3
		到達率	0%	0%	0%	8.3%	13.6%	9.5%	9.5%	12.5%
		95% CI	0.0% ～14.2%	0.0% ～14.2%	0.0% ～14.2%	1.0% ～27.0%	2.9% ～34.9%	1.2% ～30.4%	1.2% ～30.4%	2.7% ～32.4%
6 mg 投与群 (N＝23)	例数		23	23	23	21	21	20	20	23
	11.0 g/dL 以上	到達例数	0	1	0	2	2	7	4	4
		到達率	0%	4.3%	0%	9.5%	9.5%	35.0%	20.0%	17.4%
		95% CI	0.0% ～14.8%	0.1% ～21.9%	0.0% ～14.8%	1.2% ～30.4%	1.2% ～30.4%	15.4% ～59.2%	5.7% ～43.7%	5.0% ～38.8%

EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-13

2.7.6.18.4.4.3 Hb 濃度の目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間

パート 1 の FAS の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.18-3，Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.18-4 に示した。

4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への累積達成率が，2 mg 投与群と比較

して早く上昇した。6 mg投与群ではHb濃度11.0 g/dL以上への累積達成率が，2 mg投与群及び4 mg投与群と比較して早く上昇した。

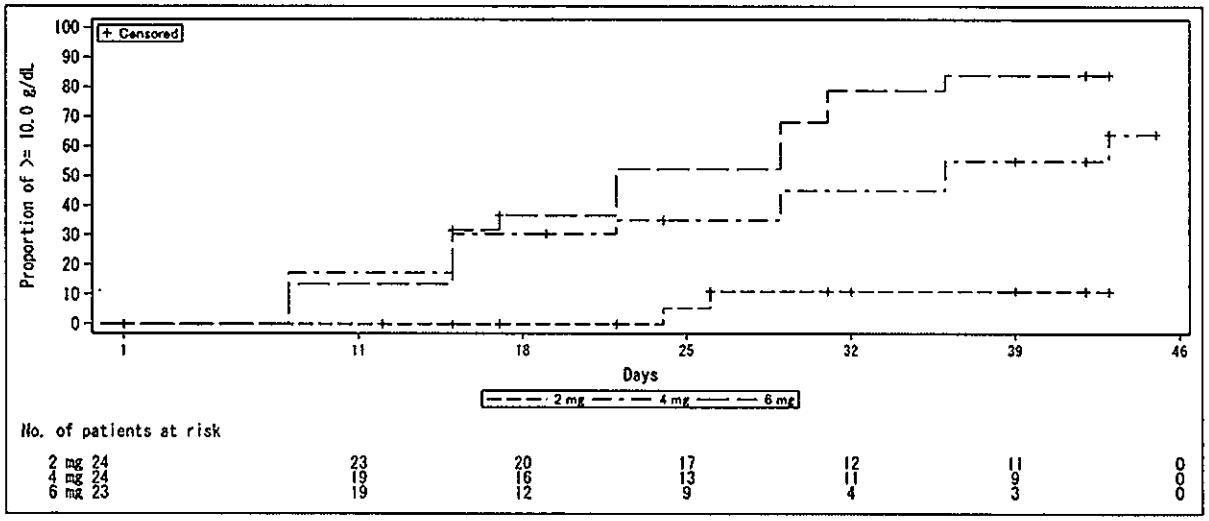


図 2.7.6.18-3　　Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達時間の Kaplan-Meier 曲線
（MBA3-2，パート 1，FAS）

Censored：打ち切り（中止した場合は中止日を打ち切り発生日とした）
No. of patients at risk：未達成例数
Day 5～11：Week 1，Day 12～18：Week 2，Day 19～25：Week 3，Day 26～32：Week 4，Day 33～39：Week 5，Day 40～46：Week 6
Source：CTD5.3.5.2-3 図 11-4

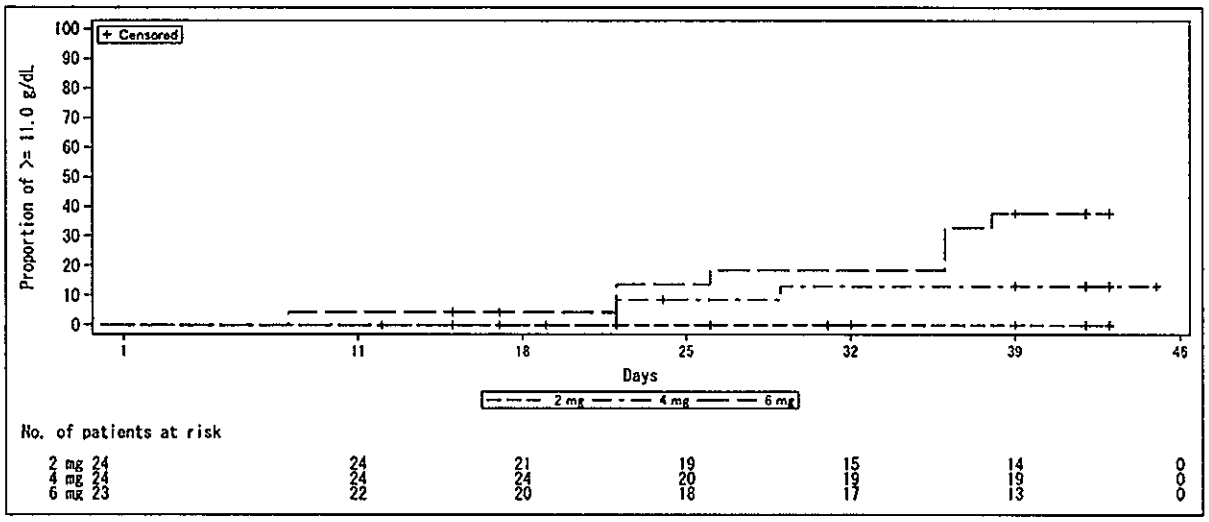


図 2.7.6.18-4　　Hb 濃度 11.0 g/dL 以上への到達時間の Kaplan-Meier 曲線
（MBA3-2，パート 1，FAS）

Censored：打ち切り（中止した場合は中止日を打ち切り発生日とした）
No. of patients at risk：未達成例数
Day 5～11：Week 1，Day 12～18：Week 2，Day 19～25：Week 3，Day 26～32：Week 4，Day 33～39：Week 5，Day 40～46：Week 6
Source：CTD5.3.5.2-3 図 11-5

2.7.6.18.4.5 パート 1 のその他の有効性評価項目

パート 1 の FAS で赤血球関連パラメータの推移を評価した。

治験薬投与開始後，2 mg 投与群では Ht 値及び RBC 数の減少傾向が認められたが，Ret 数は増加した。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では Ret 数，Ht 値又は RBC 数の増加傾向が認められた。JTZ-951 の投与開始後，いずれの投与群でも MCV が増加した（「CTD5.3.5.2-3 図 11-6，図 11-7，図 11-8，図 11-9」参照）。いずれの投与群でも，MCH 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.18.4.6 パート 1 の探索的解析

2.7.6.18.4.6.1 Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度

パート 1 の FAS の混合効果モデルを用いた Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度の傾向検定の結果を表 2.7.6.18-12，混合効果モデルを用いた Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差を表 2.7.6.18-13 に示した。

Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度に JTZ-951 の用量反応性が認められた（$p < 0.0001$）。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度は，2 mg 投与群と比較して有意に大きかった（4 mg 投与群：$p = 0.0004$，6 mg 投与群：$p < 0.0001$）。

表 2.7.6.18-12　混合効果モデルを用いた Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度の傾向検定（MBA3-2，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	Hb 濃度上昇速度の傾向検定*1 p 値（両側）
2 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	−0.188 ± 0.051 −0.290～−0.085	<0.0001
4 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.080 ± 0.050 −0.020～0.181	
6 mg 投与群 (N = 23)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.180 ± 0.052 0.077～0.283	

*1：2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群で単調増加を仮定，
対比の係数：−1，0，1，有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-27

表 2.7.6.18-13　混合効果モデルを用いた Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差（MBA3-2，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	p 値
4 mg 投与群 (N = 24)	2 mg 投与群との差 95% CI	0.268 0.125～0.411	0.0004
6 mg 投与群 (N = 23)	2 mg 投与群との差 95% CI	0.367 0.222～0.513	<0.0001

Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-28

2.7.6.18.4.6.2 Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度

パート 1 の FAS の混合効果モデルを用いた Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度の傾向検定の結果を表 2.7.6.18-14，混合効果モデルを用いた Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差を表 2.7.6.18-15 に示した。

混合効果モデルを用いた単調増加の傾向検定の結果，Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度に JTZ-951 の用量反応性が認められた（p = 0.0007）。

4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度は，2 mg 投与群と比較して有意に大きかった（4 mg 投与群：p = 0.0016，6 mg 投与群：p = 0.0007）。

表 2.7.6.18-14　混合効果モデルを用いた Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度の傾向検定（MBA3-2，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	Hb 濃度上昇速度の傾向検定*1 p 値（両側）
2 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差	−0.093 ± 0.043	0.0007
	95% CI	−0.178～−0.007	
4 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差	0.099 ± 0.038	
	95% CI	0.022～0.175	
6 mg 投与群 (N = 23)	最小二乗平均±標準誤差	0.117 ± 0.039	
	95% CI	0.039～0.196	

*1：2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群で単調増加を仮定，
対比の係数：−1，0，1，有意水準片側 2.5%
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-29

表 2.7.6.18-15　混合効果モデルを用いた Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度の最小二乗平均の投与群間差（MBA3-2，パート 1，FAS）

投与群	記述統計量	Week 2 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	p 値
4 mg 投与群 (N = 24)	2 mg 投与群との差	0.192	0.0016
	95% CI	0.077～0.306	
6 mg 投与群 (N = 23)	2 mg 投与群との差	0.210	0.0007
	95% CI	0.094～0.326	

Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-30

2.7.6.18.5 有効性の評価（パート 2）

2.7.6.18.5.1 解析したデータセット

パート 2 に移行した被験者の有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.18-16 に示した。
治験薬が継続投与された 50 名すべてを FAS として採用した。

表 2.7.6.18-16　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

投与群	治験薬継続投与開始被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
JTZ-951 継続投与群	50	50	0	45	5
2 mg 開始群	11	11	0 〔理由〕 --	10	1 〔理由〕 Ext Week 24（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：1
4 mg 開始群	20	20	0 〔理由〕 --	19	1 〔理由〕 Ext Week 24（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：1
6 mg 開始群	19	19	0 〔理由〕 --	16	3 〔理由〕 Ext Week 24（Ext Week 24 に該当する中止時の評価を含む）の有効性評価なし：2 併用禁止薬違反：1

例数
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-31

2.7.6.18.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.18.5.2.1 被験者背景

パート 2 移行被験者の FAS の主な被験者背景を表 2.7.6.18-17，前観察期の ESA の使用状況を表 2.7.6.18-18，前観察期の ESA 投与量を表 2.7.6.18-19，経口鉄剤の使用状況を表 2.7.6.18-20 に示した。

FAS の被験者背景，前観察期の ESA の使用状況，前観察期の ESA 投与量及び経口鉄剤の使用状況に特筆すべき事項はなかった。

表 2.7.6.18-17　被験者背景（MBA3-2，パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）		JTZ-951 継続投与群 (N = 50)	2 mg 開始群 (N = 11)	4 mg 開始群 (N = 20)	6 mg 開始群 (N = 19)
年齢 (歳)	平均値 ±標準偏差	65.9 ± 10.5	69.5 ± 8.6	66.3 ± 11.7	63.4 ± 9.9
性別	男性	25 (50.0%)	5 (45.5%)	8 (40.0%)	12 (63.2%)
	女性	25 (50.0%)	6 (54.5%)	12 (60.0%)	7 (36.8%)
閉経 [女性のみ]	閉経前	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	閉経後	25 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	7 (100%)
体重 (kg)	平均値 ±標準偏差	58.17 ± 12.39	55.45 ± 11.32	57.39 ± 15.87	60.57 ± 8.35
ドライウエイト (kg)	平均値 ±標準偏差	55.53 ± 11.85	52.96 ± 10.47	54.69 ± 15.21	57.91 ± 8.15
BMI[*1] (kg/m^2)	平均値 ±標準偏差	21.73 ± 3.20	20.53 ± 2.62	21.68 ± 4.19	22.47 ± 2.00
収縮期血圧 (mmHg)	平均値 ±標準偏差	147.0 ± 17.6	138.5 ± 19.1	149.4 ± 16.5	149.4 ± 17.1
拡張期血圧 (mmHg)	平均値 ±標準偏差	78.2 ± 11.4	70.8 ± 8.4	79.5 ± 9.8	81.1 ± 13.0
脈拍数 (回/min)	平均値 ±標準偏差	74.6 ± 11.4	73.3 ± 14.7	74.5 ± 11.4	75.5 ± 9.8
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	12 (24.0%)	2 (18.2%)	7 (35.0%)	3 (15.8%)
	糖尿病性腎症	21 (42.0%)	6 (54.5%)	5 (25.0%)	10 (52.6%)
	腎硬化症	7 (14.0%)	1 (9.1%)	3 (15.0%)	3 (15.8%)
	他	10 (20.0%)	2 (18.2%)	5 (25.0%)	3 (15.8%)
血液透析歴 (年)	平均値 ±標準偏差	7.88 ± 6.04	7.25 ± 5.92	8.97 ± 4.49	7.09 ± 7.49
	＜1	3 (6.0%)	2 (18.2%)	1 (5.0%)	0 (0%)
	1≦～＜10	32 (64.0%)	5 (45.5%)	10 (50.0%)	17 (89.5%)
	10≦	15 (30.0%)	4 (36.4%)	9 (45.0%)	2 (10.5%)

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-32

表 2.7.6.18-18　前観察期の ESA 使用状況（MBA3-2，パート 2 移行被験者，FAS）

項目		JTZ-951 継続投与群 (N = 50)	2 mg 開始群 (N = 11)	4 mg 開始群 (N = 20)	6 mg 開始群 (N = 19)
rHuEPO*1	有	30 (60.0%)	7 (63.6%)	11 (55.0%)	12 (63.2%)
	無	20 (40.0%)	4 (36.4%)	9 (45.0%)	7 (36.8%)
ダルベポエチン アルファ	有	16 (32.0%)	4 (36.4%)	7 (35.0%)	5 (26.3%)
	無	34 (68.0%)	7 (63.6%)	13 (65.0%)	14 (73.7%)
エポエチン ベータ ペゴル	有	5 (10.0%)	0 (0%)	3 (15.0%)	2 (10.5%)
	無	45 (90.0%)	11 (100%)	17 (85.0%)	17 (89.5%)

例数（%）
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-33

表 2.7.6.18-19　前観察期の ESA 投与量（MBA3-2，パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）			JTZ-951 継続投与群 (N = 50)	2 mg 開始群 (N = 11)	4 mg 開始群 (N = 20)	6 mg 開始群 (N = 19)
rHuEPO*1	例数		30	7	11	12
	投与量*2 (IU/週)	平均値 ±標準偏差	4425.0 ± 2325.0	3535.7 ± 1716.5	5045.5 ± 2767.7	4375.0 ± 2188.6
		＜4500	15 (50.0%)	4 (57.1%)	5 (45.5%)	6 (50.0%)
		4500≦	15 (50.0%)	3 (42.9%)	6 (54.5%)	6 (50.0%)
ダルベポエチン アルファ	例数		16	4	7	5
	投与量*2 (μg/週)	平均値 ±標準偏差	14.5 ± 9.3	9.4 ± 4.3	18.2 ± 10.3	13.5 ± 9.9
		＜20	13 (81.3%)	4 (100%)	5 (71.4%)	4 (80.0%)
		20≦	3 (18.8%)	0 (0%)	2 (28.6%)	1 (20.0%)
エポエチン ベータ ペゴル	例数		5	0	3	2
	投与量*2 (μg/4 週)	平均値 ±標準偏差	75.0 ± 72.9	--	33.3 ± 14.4	137.5
		＜150	4 (80.0%)	--	3 (100%)	1 (50.0%)
		150≦	1 (20.0%)	--	0 (0%)	1 (50.0%)

例数（%），記述統計量は除く
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*2：カテゴリ集計時は，ESA それぞれの使用例数を分母にして割合を算出
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-34

表 2.7.6.18-20　経口鉄剤の使用状況（MBA3-2，パート 2 移行被験者，FAS）

項目		JTZ-951 継続投与群 (N = 50)	2 mg 開始群 (N = 11)	4 mg 開始群 (N = 20)	6 mg 開始群 (N = 19)
経口鉄剤の使用状況	有	1 (2.0%)	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)
	無	49 (98.0%)	10 (90.9%)	20 (100%)	19 (100%)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-35

2.7.6.18.5.2.2 有効性評価項目のベースライン値

パート 2 の有効性のベースラインを，Week 0 の時点で測定された検査値とした。パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度のベースラインを表 2.7.6.18-21 に示した。

パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度のベースラインの平均値は 9.34 g/dL であった。

表 2.7.6.18-21　Hb 濃度のベースライン（パート 2 移行被験者，FAS）

項目（単位）	記述統計量	JTZ-951 継続投与群 (N = 50)	2 mg 開始群 (N = 11)	4 mg 開始群 (N = 20)	6 mg 開始群 (N = 19)
Hb 濃度 (g/dL)	平均値 ±標準偏差	9.34 ± 0.53	9.25 ± 0.53	9.42 ± 0.50	9.30 ± 0.57
	＜8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	8≦～＜9	14 (28.0%)	4 (36.4%)	3 (15.0%)	7 (36.8%)
	9≦～＜10	33 (66.0%)	6 (54.5%)	16 (80.0%)	11 (57.9%)
	10≦	3 (6.0%)	1 (9.1%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)

例数（%），記述統計量は除く
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-36

2.7.6.18.5.3 パート 2 の有効性評価項目

2.7.6.18.5.3.1 各観察日の Hb 濃度の検査値

パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.18-22，Hb 濃度の推移図を図 2.7.6.18-5，Hb 濃度のカテゴリ集計を図 2.7.6.18-6 に示した。

JTZ-951 継続投与群の Hb 濃度は Week 6 で 9.94 g/dL (95% CI : 9.67～10.21 g/dL)，EOT で 10.75 g/dL (95% CI：10.51～11.00 g/dL) であった。Ext Week 4 以降の JTZ-951 継続投与群の Hb 濃度は 10～12 g/dL の範囲を推移した。

表 2.7.6.18-22　Hb 濃度の記述統計量（MBA3-2，パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）							
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	ベースライン (Week 0)	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5
JTZ-951 継続投与群 (N = 50)	例数	--	--	50	--	--	--	--	--
	平均値 ±標準偏差	--	--	9.34 ± 0.53	--	--	--	--	--
	95% CI	--	--	9.19 ～9.49	--	--	--	--	--

投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）									
		Week 6	Ext Week 2	Ext Week 4	Ext Week 8	Ext Week 12	Ext Week 16	Ext Week 20	Ext Week 24	EOT	Ext F-up Visit
JTZ-951 継続投与群 (N = 50)	例数	50	50	49	49	49	48	48	45	50	45
	平均値 ±標準偏差	9.94 ± 0.96	9.95 ± 0.90	10.28 ± 0.93	10.75 ± 0.84	10.92 ± 0.89	10.83 ± 0.87	10.84 ± 0.84	10.75 ± 0.80	10.75 ± 0.86	10.24 ± 0.86
	95% CI	9.67 ～10.21	9.69 ～10.21	10.01 ～10.55	10.51 ～10.99	10.67 ～11.18	10.58 ～11.08	10.60 ～11.09	10.51 ～10.99	10.51 ～11.00	9.98 ～10.50

Week 0～Week 6：初期投与期（パート 1），Week 6～Ext Week 24：継続投与期（パート 2）
EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-37

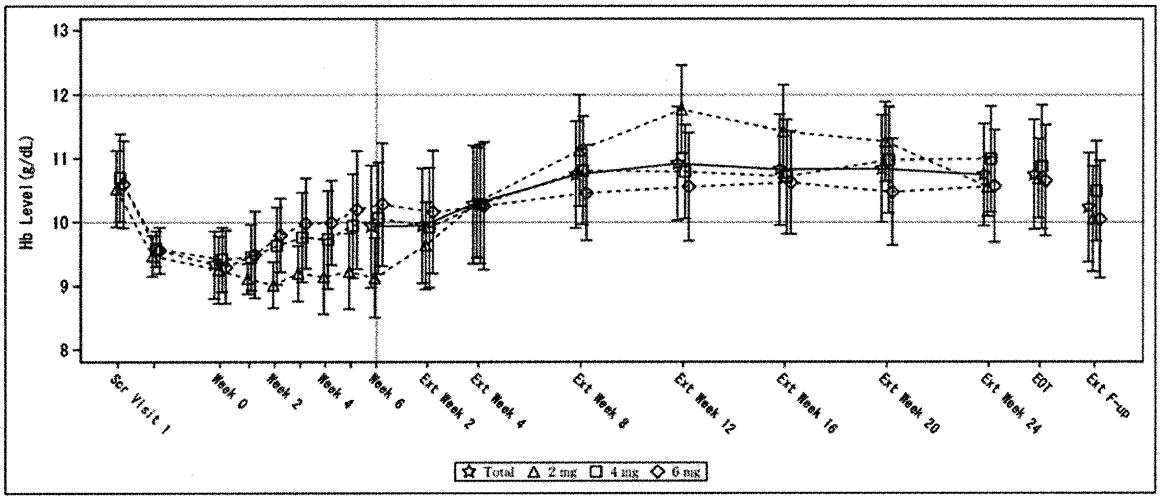


図 2.7.6.18-5　　Hb 濃度の推移図（MBA3-2，パート 2 移行被験者，FAS）

Total：JTZ-951 継続投与群
平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.2-3 図 11-11

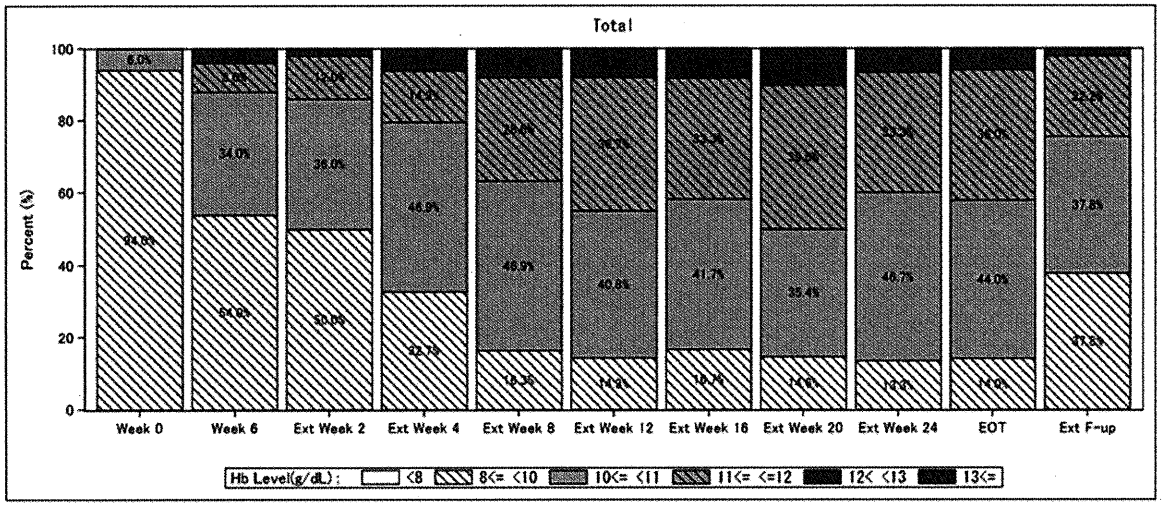


図 2.7.6.18-6　　Hb 濃度のカテゴリ集計（MBA3-2，JTZ-951 継続投与群，FAS）

EOT：投与終了時評価
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.2-3 図 11-12

2.7.6.18.5.3.2 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率

パート 2 移行被験者の FAS の各観察日の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率を表 2.7.6.18-23 に示した。

JTZ-951 継続投与群の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率は，Week 6 が 42.0%（95% CI：28.2%～56.8%），Ext Week 24 が 78.3%（95% CI：63.6%～89.1%）であった。治験薬継続投与開始後に Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率が上昇した。EOT の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率は 80.0%（95% CI：66.3%～90.0%）であった。

表 2.7.6.18-23　継続投与開始後の各観察日の **Hb** 濃度 **10.0 g/dL** 以上 **12.0 g/dL** 以下の維持率（**MBA3-2**，パート 2 移行被験者，**FAS**）

投与群	期間	例数	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下		
			維持例数	維持率	95% CI
JTZ-951 継続投与群（N = 50）	Week 6	50	21	42.0%	28.2%～56.8%
	Ext Week 2	50	24	48.0%	33.7%～62.6%
	Ext Week 4	49	30	61.2%	46.2%～74.8%
	Ext Week 8	49	37	75.5%	61.1%～86.7%
	Ext Week 12	49	38	77.6%	63.4%～88.2%
	Ext Week 16	48	36	75.0%	60.4%～86.4%
	Ext Week 20	48	36	75.0%	60.4%～86.4%
	Ext Week 24	46	36	78.3%	63.6%～89.1%
	EOT	50	40	80.0%	66.3%～90.0%
	Ext F-up Visit	45	27	60.0%	44.3%～74.3%

EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：パート 2 の投与終了 2 週後
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-39

2.7.6.18.5.3.3 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量，服薬量及び服薬率

パート 2 移行被験者の FAS の継続投与開始後の処方量，服薬量及び服薬率を表 2.7.6.18-24 に，継続投与開始後の処方量のカテゴリの推移を図 2.7.6.18-7 に示した。

JTZ-951 継続投与群の Week 6～Ext Week 2 の平均処方量は 3.92 mg/日，Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 4.63 mg/日，Week 6～EOT の平均処方量は 4.42 mg/日であった。

JTZ-951 継続投与群の継続投与開始後の治験期間を通しての服薬率は 98.73%であり，コンプライアンスは良好であった。

表 2.7.6.18-24　継続投与開始後の処方量，服薬量及び服薬率
（MBA3-2，パート 2 移行被験者，FAS）

投与群	期間	例数	処方量（mg/日）	服薬量（mg/日）	服薬率（%）
JTZ-951 継続投与群（N = 50）	Week 6～Ext Week 2	50	3.92 ± 0.40	3.91 ± 0.40	99.86 ± 1.01
	Ext Week 2～Ext Week 4	50	3.92 ± 0.40	3.88 ± 0.43	99.09 ± 4.47
	Ext Week 4～Ext Week 8	49	4.33 ± 1.06	4.31 ± 1.06	99.63 ± 1.33
	Ext Week 8～Ext Week 12	49	4.57 ± 1.66	4.52 ± 1.65	99.01 ± 3.85
	Ext Week 12～Ext Week 16	49	4.47 ± 1.82	4.44 ± 1.81	99.26 ± 2.56
	Ext Week 16～Ext Week 20	48	4.59 ± 1.94	4.53 ± 1.97	98.66 ± 6.79
	Ext Week 20～Ext Week 24	48	4.63 ± 2.16	4.55 ± 2.18	98.19 ± 7.65
	Week 6～EOT	50	4.42 ± 1.33	4.36 ± 1.33	98.73 ± 3.76

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-40

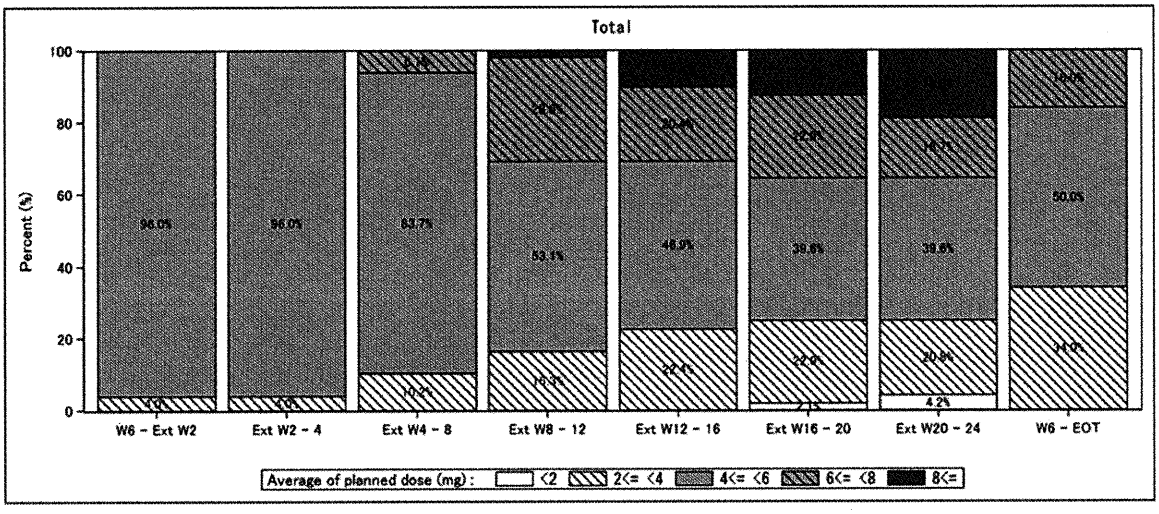


図 2.7.6.18-7　継続投与開始後の処方量のカテゴリの推移
（MBA3-2，JTZ-951 継続投与群，FAS）

W6 - Ext W2：Week 6～Ext Week 2
Ext W2 - 4：Ext Week 2～Ext Week 4
Ext W4 - 8：Ext Week 4～Ext Week 8
Ext W8 - 12：Ext Week 8～Ext Week 12
Ext W12 - 16：Ext Week 12～Ext Week 16
Ext W16 - 20：Ext Week 16～Ext Week 20
Ext W20 - 24：Ext Week 20～Ext Week 24
W6 - EOT：Week 6～投与終了時評価
8<=：処方量は，いずれの被験者も 8 mg/日
Source：CTD5.3.5.2-3 図 11-13

2.7.6.18.5.3.4 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数

JTZ-951 継続投与群（50 名）の FAS で処方量を変更しなかった被験者は 26.0%（13 名）であった。処方量を変更した被験者は 74.0%（37 名）であった。処方量変更回数が 1 回，2 回の被験者はそれぞれ 32.0%（16 名），3 回の被験者は 10.0%（5 名）であった。処方量変更回数が 4 回以上の被験者は認められなかった。

2.7.6.18.5.3.5 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値及び鉄剤の使用状況

治験薬継続投与開始後の FAS で，JTZ-951 継続投与群の Ht 値及び RBC 数に増加傾向が，Ret 数及び MCV に減少傾向が認められた（「CTD5.3.5.2-3 図 11-15，図 11-16，図 11-17，図 11-18」参照）。MCH 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。

JTZ-951 継続投与群（50 名）のうち，2.0%（1 名）が経口鉄剤を使用した。JTZ-951 継続投与群（50 名）のうち，26.0%（13 名）が継続投与開始後に静注鉄剤を使用した。パート 2 を通しての静注鉄剤の平均使用量は 421.5 mg であった。

2.7.6.18.5.4 パート 2 の探索的解析

2.7.6.18.5.4.1 Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

JTZ-951 継続投与群の FAS の Ext Week 16 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 10.81 g/dL（95% CI：10.60～11.02 g/dL）であった。

2.7.6.18.5.4.2 Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

JTZ-951 継続投与群の FAS の Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 10.81 g/dL（95% CI：10.60～11.03 g/dL）であった。

2.7.6.18.6 薬物動態の評価

パート 1 の JTZ-951 投与群（2 mg，4 mg 又は 6 mg の固定用量を投与）では，JTZ-951 の血漿中濃度がほぼ用量に応じて上昇した（CTD5.3.5.2-3 図 11-20）。

パート 2 移行被験者で，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度が認められた。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した（CTD5.3.5.2-3 図 11-21）。

2.7.6.18.7 安全性の評価（パート 1）

2.7.6.18.7.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

パート 1 の安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.18-25 に示した。

2 mg 投与群 24 名，4 mg 投与群 24 名，6 mg 投与群 23 名の合計 71 名に治験薬が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.18-25　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA3-2，パート 1）

投与群	曝露期間（日）				
	<7	7≦～<14	14≦～<28	28≦～<42	42≦
2 mg 投与群 (N = 24)	0 (0%)	1 (4.2%)	6 (25.0%)	5 (20.8%)	12 (50.0%)
4 mg 投与群 (N = 24)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)	7 (29.2%)	15 (62.5%)
6 mg 投与群 (N = 23)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.7%)	3 (13.0%)	18 (78.3%)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-1

2.7.6.18.7.2 有害事象

2.7.6.18.7.2.1 有害事象の簡潔な要約

パート 1 の有害事象の要約を表 2.7.6.18-26 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 2 mg 投与群 24 名中 1 名（4.2%）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は認められなかった。

有害事象は 2 mg 投与群 24 名中 10 名（41.7%），4 mg 投与群 24 名中 10 名（41.7%），6 mg 投与群 23 名中 14 名（60.9%）に認められた。高度と判定された有害事象は認められなかった。

副作用は 2 mg 投与群 24 名中 2 名（8.3%），6 mg 投与群 23 名中 1 名（4.3%）に認められた。4 mg 投与群で副作用は認められなかった。

表 2.7.6.18-26　有害事象の要約（MBA3-2，パート 1）

項目	2 mg 投与群 (N = 24)		4 mg 投与群 (N = 24)		6 mg 投与群 (N = 23)		JTZ-951 合計 (N = 71)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全有害事象	10	41.7	10	41.7	14	60.9	34	47.9
高度な有害事象	0		0		0		0	
副作用	2	8.3	0		1	4.3	3	4.2
重篤な有害事象*1	1	4.2	0		0		1	1.4
重篤な副作用*1	0		0		0		0	
死亡	0		0		0		0	
有害事象による中止*2	0		0		0		0	

*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-2

2.7.6.18.7.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

パート 1 の有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-21 に示した。

有害事象は 2 mg 投与群 24 名中 10 名（41.7%）に 17 件，4 mg 投与群 24 名中 10 名（41.7%）に 15 件，6 mg 投与群 23 名中 14 名（60.9%）に 20 件発現した。

JTZ-951 が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 5%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 13 名（18.3%）に 14 件，「胃腸障害」が 10 名（14.1%）に 11 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 6 名（8.5%）に 6 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 4 名（5.6%）に 4 件であった。

2.7.6.18.7.2.3 有害事象の重症度

パート 1 で高度と判定された有害事象は認められなかった。

中等度の有害事象は，2 mg 投与群で胃癌が 1 名（4.2%），4 mg 投与群で嘔吐が 1 名（4.2%），6 mg 投与群で四肢痛が 1 名（4.3%）に認められた。

2.7.6.18.7.2.4 発現頻度順の有害事象

パート 1 の発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）を表 2.7.6.18-27 に示した。

JTZ-951 が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 10 名（14.1%），下痢，嘔吐が各 3 名（4.2%），便秘，悪心，穿刺部位腫脹が各 2 名（2.8%）であった。

各群で 2 名以上に発現した有害事象は，2 mg 投与群で鼻咽頭炎が 4 名（16.7%），穿刺部位腫脹が 2 名（8.3%），4 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（12.5%），下痢，嘔吐が各 2 名（8.3%），6 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（13.0%）であった。

いずれの投与群でも，鼻咽頭炎の発現頻度が最も高かった。

表 2.7.6.18-27　発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）（MBA3-2, パート 1）

有害事象名 (MedDRA/JV.18.0) PT	2 mg 投与群 (N = 24)		4 mg 投与群 (N = 24)		6 mg 投与群 (N = 23)		JTZ-951 合計 (N = 71)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	4	16.7	3	12.5	3	13.0	10	14.1
下痢	0		2	8.3	1	4.3	3	4.2
嘔吐	0		2	8.3	1	4.3	3	4.2
便秘	1	4.2	0		1	4.3	2	2.8
悪心	1	4.2	0		1	4.3	2	2.8
穿刺部位腫脹	2	8.3	0		0		2	2.8

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-4

2.7.6.18.7.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

パート 1 の副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.18-28 に示した。

副作用は 2 mg 投与群 24 名中 2 名（8.3%）に 2 件，6 mg 投与群 23 名中 1 名（4.3%）に 1 件発現した。4 mg 投与群で副作用は認められなかった。

パート 1 で高度又は中等度と判定された副作用はなく，すべて軽度と判定された。

パート 1 で JTZ-951 が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した副作用は便秘が 2 名（2.8%）であった。JTZ-951 の各群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.6.18-28　副作用の発現例数及び発現件数（MBA3-2，パート 1）

副作用名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	2 mg 投与群 (N = 24)			4 mg 投与群 (N = 24)			6 mg 投与群 (N = 23)			JTZ-951 合計 (N = 71)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	2	2	8.3	0	0	0	1	1	4.3	3	3	4.2
胃腸障害	1	1	4.2	0	0	0	1	1	4.3	2	2	2.8
便秘	1	1	4.2				1	1	4.3	2	2	2.8
血管障害	1	1	4.2	0	0	0	0	0	0	1	1	1.4
起立性低血圧	1	1	4.2							1	1	1.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-5

2.7.6.18.7.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

パート 1 で死亡は認められなかった。

パート 1 のその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.18-29，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.2-3 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した。

重篤な有害事象は，2 mg 投与群 24 名中 1 名（4.2%）に認められ，胃癌が 1 件であった。重篤な副作用は認められなかった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。パート 1 では，他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.18-29　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA3-2，パート 1）

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.18.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted] (女性/74 歳)	2 mg 投与群	胃癌	28	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	117

*1：治験薬投与中止後の発現
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-6

2.7.6.18.7.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，パート 1 の臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.18-30 に示した。各群で 2 名以上に異常値を認めた臨床検査項目は，2 mg 投与群の 24 名中では，リンパ球減少が 4 名（16.7%），CRP 定量増加が 3 名（12.5%）であった。4 mg 投与群の 24 名中では，リンパ球減少，BUN 増加が各 2 名（8.3%）であった。6 mg 投与群の 23 名中では，中性脂肪増加が 3 名（13.0%），無機リン増加，CRP 定量増加が各 2 名（8.7%）であった。

パート 1 では血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.18-30　臨床検査異常値の発現例数（MBA3-2，パート 1）

項目	方向	2 mg 投与群 (N = 24)		4 mg 投与群 (N = 24)		6 mg 投与群 (N = 23)	
		例数	%	例数	%	例数	%
リンパ球	減少	4	16.7	2	8.3	1	4.3
好酸球	増加	0		0		1	4.3
血糖	増加	1	4.2	1	4.2	0	
中性脂肪	増加	0		1	4.2	3	13.0
BUN	増加	0		2	8.3	0	
Ca	減少	0		1	4.2	0	
無機リン	増加	1	4.2	1	4.2	2	8.7
Na	減少	0		0		1	4.3
K	増加	0		1	4.2	1	4.3
CRP 定量	増加	3	12.5	0		2	8.7
APTT	増加	1	4.2	0		0	
D ダイマー	増加	1	4.2	0		1	4.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-7

2.7.6.18.7.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，パート 1 のバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.18-31 に示した。各群で 2 名以上に異常値を認めたバイタルサインの項目は，2 mg 投与群の 24 名中では，拡張期血圧増加，体温減少が各 2 名（8.3%）であった。4 mg 投与群の 24 名中では，収縮期血圧増加，体温減少が各 2 名（8.3%）であった。6 mg 投与群の 23 名中では，収縮期血圧増加が 3 名（13.0%）であった。

パート 1 では収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に，いずれの投与群でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.18-31　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-2，パート 1）

項目	方向	2 mg 投与群 (N = 24)		4 mg 投与群 (N = 24)		6 mg 投与群 (N = 23)	
		例数	%	例数	%	例数	%
収縮期血圧	増加	1	4.2	2	8.3	3	13.0
拡張期血圧	減少	1	4.2	0		0	
拡張期血圧	増加	2	8.3	1	4.2	1	4.3
脈拍数	増加	1	4.2	0		0	
体温	減少	2	8.3	2	8.3	1	4.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-8

2.7.6.18.7.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

標準 12 誘導心電図の異常がいずれの投与群でも散見されたものの，パート 1 で JTZ-951 の用量増加に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

胸部 X 線検査の異常がいずれの投与群でも散見されたものの，パート 1 で JTZ-951 の用量増加に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

パート 1 で治験を終了又は中止した被験者のみ，JTZ-951 投与終了後の眼底検査を実施した。パート 1 で治験を終了又は中止した被験者で，眼底検査に JTZ-951 の投与に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

2.7.6.18.8 安全性の評価（パート 2）

2.7.6.18.8.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

2.7.6.18.8.1.1 JTZ-951 が投与された被験者数及び期間

パート 1 からパート 2 を通した期間の安全性を評価した。安全性解析対象集団で JTZ-951 が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.18-32 に示した。

合計 50 名に JTZ-951 が投与され，安全性に関する調査が行われた。

表 2.7.6.18-32　JTZ-951 が投与された被験者数及び期間（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

投与群	曝露期間（日）							
	<14	14≦～<28	28≦～<42	42≦～<84	84≦～<126	126≦～<168	168≦～<210	210≦
JTZ-951 継続投与群 (N = 50)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.0%)	0 (0%)	1 (2.0%)	33 (66.0%)	15 (30.0%)

例数（%）
パート 1 の投与期間を含む
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-9

2.7.6.18.8.1.2 JTZ-951 服薬量

JTZ-951 継続投与群の JTZ-951 服薬量を表 2.7.6.18-33 に示した。

JTZ-951 継続投与群（50 名）の Week 6～EOT の服薬量の分布は，2 mg≦～<4 mg/日が 40.0%（20 名），4 mg≦～<6 mg/日が 44.0%（22 名），6 mg≦～<8 mg/日が 16.0%（8 名）であり，平均服薬量は 4.36 mg/日であった。

JTZ-951 継続投与群（50 名）で，JTZ-951 服薬量の分布が 8 mg/日となった被験者の割合は，Ext Week 8～Ext Week 12 が 2.0%（49 名中 1 名），Ext Week 12～Ext Week 16 が 8.2%（49 名中 4 名），Ext Week 16～Ext Week 20 が 12.5%（48 名中 6 名），Ext Week 20～Ext Week 24 が 18.8%（48 名中 9 名）であった。

表 2.7.6.18-33　JTZ-951 服薬量（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

期間	JTZ-951 継続投与群　(N = 50)	
	例数	服薬量（mg/日）
Week 0～Week 1	50	4.32 ± 1.53
Week 1～Week 2	50	4.31 ± 1.54
Week 2～Week 3	50	4.32 ± 1.53
Week 3～Week 4	50	4.32 ± 1.53
Week 4～Week 5	50	4.31 ± 1.54
Week 5～Week 6	50	4.31 ± 1.54
Week 6～Ext Week 2	50	3.91 ± 0.40
Ext Week 2～Ext Week 4	50	3.88 ± 0.43
Ext Week 4～Ext Week 8	49	4.31 ± 1.06
Ext Week 8～Ext Week 12	49	4.52 ± 1.65
Ext Week 12～Ext Week 16	49	4.44 ± 1.81
Ext Week 16～Ext Week 20	48	4.53 ± 1.97
Ext Week 20～Ext Week 24	48	4.55 ± 2.18
Week 6～EOT	50	4.36 ± 1.33

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-10

2.7.6.18.8.2 有害事象

2.7.6.18.8.2.1 有害事象の簡潔な要約

パート 2 移行被験者の有害事象の要約を表 2.7.6.18-34 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は JTZ-951 継続投与群 50 名中 7 名（14.0%）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）は認められなかった。

有害事象は JTZ-951 継続投与群 50 名中 44 名（88.0%）に認められた。高度と判定された有害事象は JTZ-951 継続投与群 50 名中 1 名（2.0%）に認められた。

副作用は JTZ-951 継続投与群 50 名中 2 名（4.0%）に認めらた。

表 2.7.6.18-34　有害事象の要約（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

項目	JTZ-951 継続投与群　(N = 50)	
	例数	%
全有害事象	44	88.0
高度な有害事象	1	2.0
副作用	2	4.0
重篤な有害事象*1	7	14.0
重篤な副作用*1	0	
死亡	0	
有害事象による中止*2	0	

*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-11

2.7.6.18.8.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

パート 2 移行被験者で認められた有害事象発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-22 に示した。

有害事象は JTZ-951 継続投与群 50 名中 44 名（88.0%）に 186 件発現した。

主な器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 22 名（44.0%）に 48 件，「傷害，中毒および処置合併症」が 18 名（36.0%）に 28 件，「胃腸障害」が 16 名（32.0%）に 27 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 13 名（26.0%）に 17 件であった。

2.7.6.18.8.2.3 有害事象の重症度

JTZ-951 継続投与群で高度の有害事象は急性心筋梗塞が 1 名（2.0%）に認められた。

中等度の有害事象は，JTZ-951 継続投与群で冠動脈狭窄，白内障，黄斑線維症，嘔吐，足骨折，処置による低血圧，シャント閉塞，アミロイド関節症，変形性関節症，四肢痛，弾発指，喘息，高血圧，末梢動脈閉塞性疾患が各 1 名（2.0%）に認められた。

2.7.6.18.8.2.4 発現頻度順の有害事象

パート 2 移行被験者の発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）を表 2.7.6.18-35 に示した。

JTZ-951 継続投与群 50 名で 5%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 20 名（40.0%），嘔吐が 7 名（14.0%），挫傷，下痢が各 6 名（12.0%），背部痛，擦過傷，フィブリン D ダイマー増加，高リン酸塩血症，高血圧，四肢痛，そう痒症が各 3 名（6.0%）であった。

表 2.7.6.18-35　発現頻度順の有害事象（JTZ-951 が投与された被験者で 2 名以上）
（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) PT	JTZ-951 継続投与群（N＝50）	
	例数	%
鼻咽頭炎	20	40.0
嘔吐	7	14.0
挫傷	6	12.0
下痢	6	12.0
背部痛	3	6.0
擦過傷	3	6.0
フィブリンＤダイマー増加	3	6.0
高リン酸塩血症	3	6.0
高血圧	3	6.0
四肢痛	3	6.0
そう痒症	3	6.0
結膜出血	2	4.0
便秘	2	4.0
頭痛	2	4.0
内出血	2	4.0
靭帯捻挫	2	4.0
悪心	2	4.0
口腔咽頭痛	2	4.0
咽頭炎	2	4.0
季節性アレルギー	2	4.0
シャント閉塞	2	4.0
上気道感染	2	4.0
創傷	2	4.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-13

2.7.6.18.8.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

パート 2 移行被験者で認められた副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.18-36 に示した。

副作用は JTZ-951 継続投与群 50 名中 2 名（4.0%）に 2 件発現した。内訳は，便秘が 1 名（2.0%）に 1 件，フィブリンＤダイマー増加が 1 名（2.0%）に 1 件であった。

パート 2 移行被験者に高度又は中等度と判定された副作用は認められなかった。

パート 2 移行被験者 50 名で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

表 2.7.6.18-36　副作用の発現例数及び発現件数（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

副作用名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	JTZ-951 継続投与群　(N = 50)		
	件数	例数	%
合計	2	2	4.0
胃腸障害	1	1	2.0
便秘	1	1	2.0
臨床検査	1	1	2.0
フィブリンＤダイマー増加	1	1	2.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-16

2.7.6.18.8.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

パート 2 移行被験者に死亡は認められなかった。

パート 2 移行被験者で認められたその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.18-37，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.2-3 14.8.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した。重篤な有害事象は JTZ-951 継続投与群 50 名中 7 名（14.0%）に認められた。重篤な有害事象は，JTZ-951 継続投与群 50 名中で腰部脊柱管狭窄症，変形性関節症，足骨折，心不全，大腸ポリープ，直腸 S 状結腸癌，喘息，末梢動脈閉塞性疾患，冠動脈狭窄，急性心筋梗塞，脳梗塞，完全房室ブロックが各 1 名に認められた。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，直腸 S 状結腸癌，脳梗塞であった。重篤な副作用は認められなかった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。パート 2 で他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.18-37　その他の重篤な有害事象一覧表（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	JTZ-951 投与開始後日数（Day）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（女性/60 歳）	4 mg 開始群	腰部脊柱管狭窄症	166	166	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
		変形性関節症	183	183	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
		足骨折	210	210	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	–*2
[redacted]（男性/80 歳）	4 mg 開始群	心不全	176	176	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	無	回復	29
[redacted]（男性/67 歳）	2 mg 開始群	大腸ポリープ	124	124	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1
		直腸 S 状結腸癌	124	124	4 mg	軽度	関連なし	投与中止	有	回復	1
[redacted]（男性/49 歳）	6 mg 開始群	喘息	87	87	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	7
[redacted]（女性/74 歳）	6 mg 開始群	末梢動脈閉塞性疾患	56	56	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	153
		冠動脈狭窄	196	196	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	27
		急性心筋梗塞	224	224	–*1	高度	関連なし	非該当*1	有	回復	13
[redacted]（女性/59 歳）	6 mg 開始群	脳梗塞	199	199	6 mg	軽度	関連なし	投与中止	有	回復	13
[redacted]（女性/75 歳）	6 mg 開始群	完全房室ブロック	94	94	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	20

*1：治験薬投与終了後の発現
*2：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-18

2.7.6.18.8.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，パート 2 移行被験者の臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.18-38 に示した。JTZ-951 継続投与群 50 名で 10%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，リンパ球減少が 13 名（26.0%），D ダイマー増加が 12 名（24.0%），K 増加，CRP 定量増加が各 11 名（22.0%），尿素窒素増加が 7 名（14.0%），無機リン増加が 6 名（12.0%），中性脂肪増加が 5 名（10.0%）であった。

パート 2 移行被験者の血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.18-38　臨床検査異常値の発現例数（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

項目	方向	JTZ-951 継続投与群　(N = 50)	
		例数	%
血小板数	減少	4	8.0
リンパ球	減少	13	26.0
単球	増加	1	2.0
好酸球	増加	1	2.0
血糖	増加	1	2.0
中性脂肪	増加	5	10.0
γ-GTP	増加	1	2.0
ALP	増加	1	2.0
尿素窒素	増加	7	14.0
クレアチニン	増加	1	2.0
Ca	減少	2	4.0
無機リン	減少	1	2.0
無機リン	増加	6	12.0
Na	減少	1	2.0
K	増加	11	22.0
CRP 定量	増加	11	22.0
APTT	増加	1	2.0
D ダイマー	増加	12	24.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-19

2.7.6.18.8.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した，パート 2 移行被験者のバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.18-39 に示した。JTZ-951 継続投与群 50 名で 10%以上に異常値を認めたバイタルサインの項目は収縮期血圧増加が 13 名（26.0%），体温減少が 11 名（22.0%），拡張期血圧増加が 8 名（16.0%）であった。

パート 2 移行被験者の体温及び体重の平均値の推移に，臨床上問題となる変動は認められなかった。有害事象として JTZ-951 継続投与群 50 名中 3 名（6.0%）に認められた高血圧，1 名（2.0%）に認められた上室性頻脈を除き，個々の被験者での収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の推移に，臨床上問題となる変化は認められなかった。高血圧は，いずれも合併症である高血圧の悪化と判断された。

表 2.7.6.18-39　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

項目	方向	JTZ-951 継続投与群　(N = 50)	
		例数	%
体重	減少	2	4.0
体重	増加	2	4.0
収縮期血圧	増加	13	26.0
拡張期血圧	減少	2	4.0
拡張期血圧	増加	8	16.0
脈拍数	増加	1	2.0
体温	減少	11	22.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-20

2.7.6.18.8.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

パート 2 移行被験者で標準 12 誘導心電図の異常が散見されたものの，有害事象として JTZ-951 継続投与群 50 名中 1 名（2.0%）に認められた上室性頻脈を除き，臨床上問題となる変化は認められなかった。

胸部 X 線検査の異常が散見されたものの，臨床上問題となる変化は認められなかった。

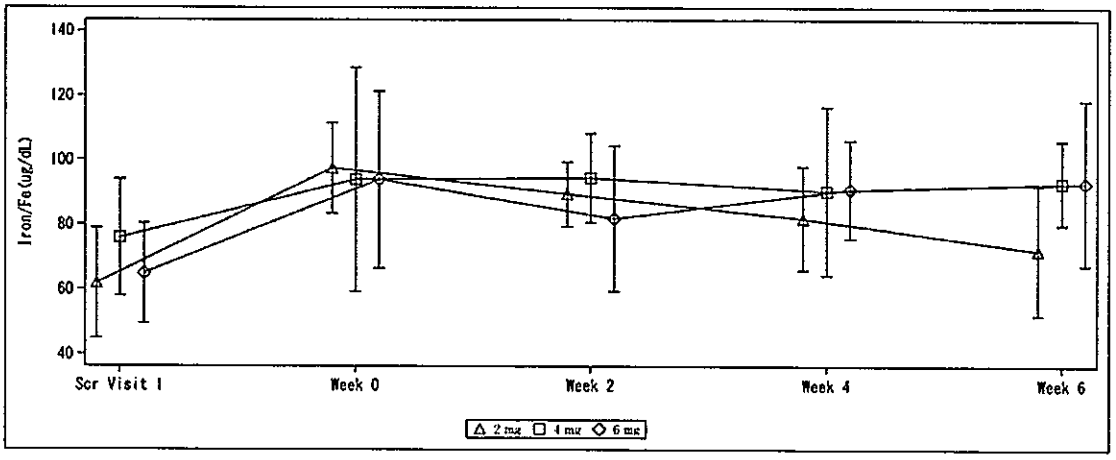
眼底検査の異常が散見されたものの，JTZ-951 継続投与群 50 名中各 1 名（2.0%）に認められた黄斑浮腫，網膜静脈閉塞を除き，臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.18.9 その他の調査

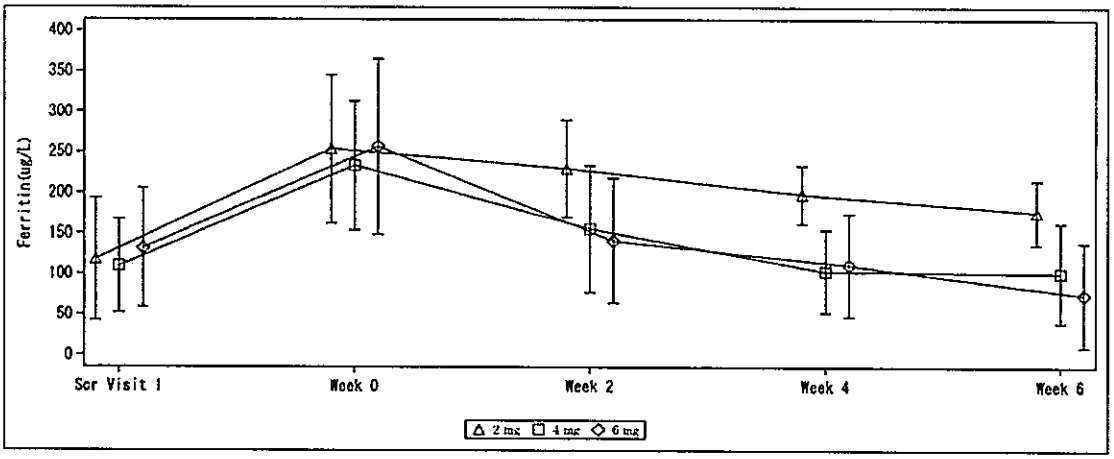
2.7.6.18.9.1 鉄関連検査

鉄関連検査は JTZ-951 を固定用量で投与しているパート 1 の推移に基づき評価した。パート 1 の安全性解析対象集団の鉄関連検査の推移図を図 2.7.6.18-8 に示した。パート 1 の 4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では血清鉄に明らかな変動は認められなかった。2 mg 投与群の血清鉄は低下傾向を示した。いずれの投与群でもフェリチン，TSAT 及びヘプシジンが低下傾向を示し，TIBC が上昇傾向を示した。

血清鉄



フェリチン



TIBC

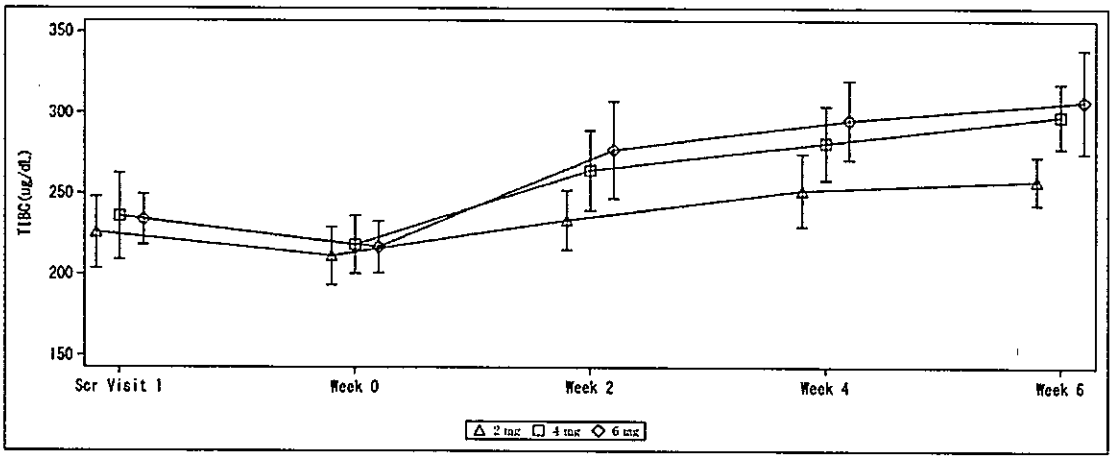
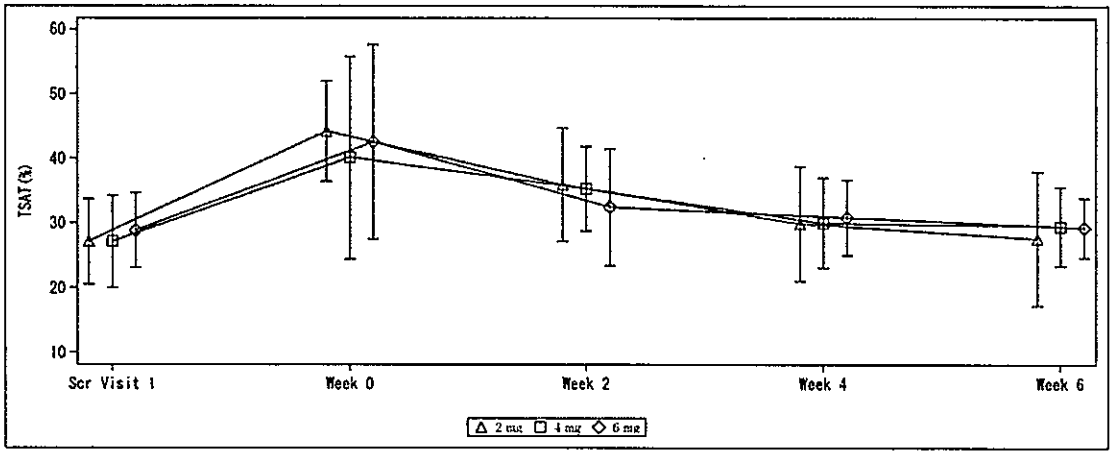


図 2.7.6.18-8　　鉄関連検査の推移図（MBA3-2，パート 1，安全性解析対象集団）

中央値±四分位偏差，単位 μg/L＝ng/mL，Source：CTD5.3.5.2-3 図 12-3，図 12-4，図 12-5

TSAT



ヘプシジン

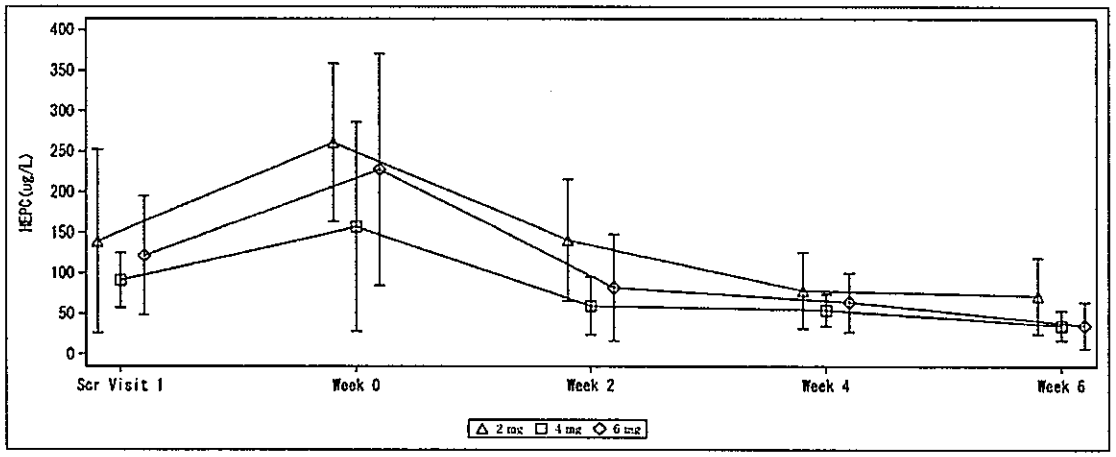


図 2.7.6.18-8　　鉄関連検査の推移図（MBA3-2，パート 1，安全性解析対象集団）（続き）

中央値±四分位偏差，単位 μg/L＝ng/mL
Source：CTD5.3.5.2-3 図 12-6，図 12-7

2.7.6.18.9.2 EPO 及び VEGF

パート 2 移行被験者の EPO，VEGF の推移に基づき，JTZ-951 の投与に伴う EPO，VEGF の変動を評価した。パート 2 移行被験者の安全性解析対象集団の EPO 及び VEGF の推移図を図 2.7.6.18-9，図 2.7.6.18-10 に示した。治験薬の投与開始（Week 0）後に EPO が上昇した。治験薬継続投与開始（Week 6）後から治験薬投与終了時（Ext Week 24）まで，EPO に明らかな変動は認められなかった。治験薬投与終了後（Ext F-up Visit）に EPO は低下した。治験薬投与開始後，VEGF に明らかな変動は認められなかった。

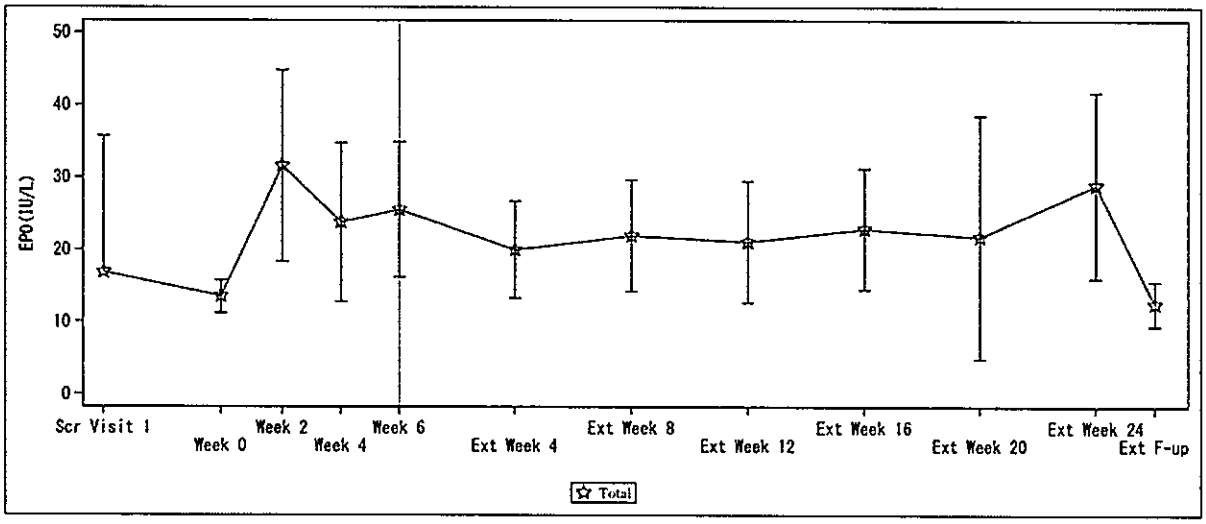


図 2.7.6.18-9　　EPO の推移図（MBA3-2，パート 2 移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：JTZ-951 継続投与群
EPO の基準値：9.1～32.8 IU/L
中央値±四分位偏差
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD5.3.5.2-3 図 12-9

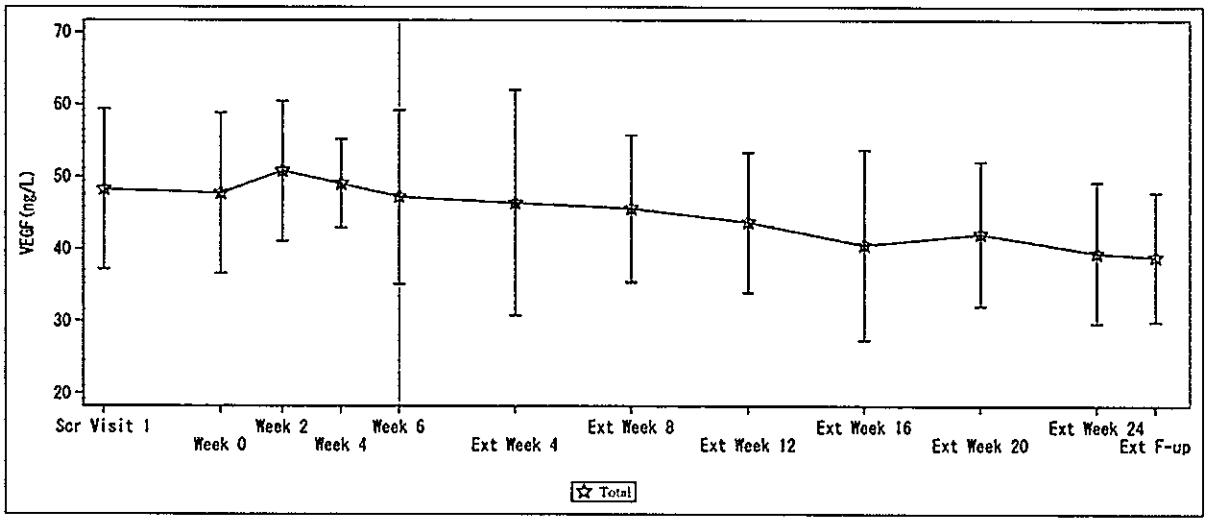


図 2.7.6.18-10　VEGF の推移図（MBA3-2，パート 2 移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：JTZ-951 継続投与群
中央値±四分位偏差
単位：ng/L＝pg/mL
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD5.3.5.2-3 図 12-10

2.7.6.18.10 考察と全般的結論

本治験では，腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象に，JTZ-951 を投与した場合の用量反応性及び安全性を，ランダム化二重盲検群間比較法により検討した（パート 1）。また，パート 1 の終了後，非盲検法により JTZ-951 の長期投与時の維持用量及び安全性を検討した（パート 2）。

腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象として，JTZ-951 を 1 日 1 回 6 週間投与した場合，Hb 濃度上昇速度に JTZ-951 の用量反応性が認められ，4 mg 及び 6 mg の用量で Hb 濃度の上昇効果が確認された。6 週間の投与終了後に，JTZ-951 を Hb 濃度に基づき 2 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 24 週間継続投与した場合，Hb 濃度は 10～12 g/dL の範囲で推移した。

採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度の上昇が認められた。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した。

JTZ-951 を 2 mg，4 mg 又は 6 mg の用量で 1 日 1 回 6 週間投与した場合，6 mg の用量まで安全性に問題がないことが確認された。さらに，Hb 濃度に基づき JTZ-951 を 2 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 24 週間継続投与し，JTZ-951 を最長 30 週間投与した場合の安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.19 HD 患者対象 貧血改善／維持試験 [MBA4-6]

（評価資料：CTD5.3.5.2-4）

2.7.6.19.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 第 III 相臨床試験

－腎性貧血を伴う ESA 未使用の血液透析患者を対象とした有効性及び安全性の検討－

＜貧血改善／維持試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う ESA 未使用の血液透析患者を対象に JTZ-951 の有効性及び安全性を，非盲検，非対照，個体内用量調節法により検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 32 施設

4) 治験期間

治験開始日（第 1 例目の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，非盲検，非対照試験（個体内用量調節法）

6) 被験者数

目標被験者数（計画時）：26 名

被験者数（解析時）：治験薬投与開始被験者数：34 名

有効性解析対象集団（FAS）：34 名

7) 対象被験者

腎性貧血を伴う ESA 未使用の血液透析患者

8) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

Scr Visit 1（観察開始日）の最初の調査を実施する前に治験参加予定者より同意を文書で取得する。Scr Visit 1 より本登録前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす血液透析患者を対象とする。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- Scr Visit 1（当日の血液透析導入も含む）までに血液透析（血液透析濾過も含む）療法が導入されている患者
- Week 0 までに週 3 回の血液透析（血液透析濾過も含む）を受けており，Week 0～Week 4 の調査終了時まで，血液浄化療法（血液透析から血液透析濾過への変更，又はその逆の変更を含む）及び透析条件の処方（透析頻度〔週 3 回〕，透析時間）に変更の必要がないと判断さ

れた患者

- Scr Visit 1[*1] の TSAT[*2] が 20%，又はフェリチンが 50 ng/mL を超えている患者

  *1：Scr Visit 1 で基準に合致しなかった場合，臨床検査受託機関にて再検査を実施し，本登録までに上記基準に合致していることが確認できれば組入れを可能とする。

  *2：血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱い，再検査を実施する（フェリチンが 50 ng/mL を超えている場合は，再検査を実施しなくてもよい）。
- Scr Visit 1 の 8 週前（Scr Visit 1 前 8 週以内に透析導入された患者は透析導入時）から本登録までに ESA の投与を受けていない患者
- Scr Visit 1 の透析前 Hb 濃度及び Scr Visit 1 から 2 週間以上の間隔を空けて測定された週初めの透析前 Hb 濃度[*1] が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満，かつ，前観察期中 Scr Visit 1 以降に Hb 濃度が上昇した場合は，Scr Visit 1 からの変化が 1.0 g/dL 以内の患者（Hb 濃度が当該基準を満たした観察日を Scr Visit 2[*2] とする）

  *1：前観察期中の再測定（週初めの透析前）は可能とする。

  *2：Week 0 の前 2 週以内とし，前観察期は，Scr Visit 1 から治験薬投与開始予定日までの期間が 4 週間から 8 週間となるよう設定する。

【主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit 1 の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- うっ血性心不全（NYHA 分類［治験実施計画書 添付資料 1］で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- Scr Visit 1 の 24 週前から本登録までに心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- Scr Visit 1 から治験終了までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに赤血球輸血を受けた患者
- Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，再生不良性貧血，異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者，あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者
- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは Scr Visit 1 の 5 年前から本登録までに既往がある患者
- 過去に JTZ-951 の血液透析患者を対象とした治験に参加し，治験薬（実薬）の投与を受けた

患者

- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit 1 の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

9) 被験薬，投与量及び投与方法及び使用製剤

被験薬	JTZ-951
投与量	初回用量（初期投与期，Week 4 まで）：4 mg/日 維持用量*1（維持投与期，Week 4～Week 24）：1，2，4，6，8 mg/日
投与方法	1 日 1 回　食前又は就寝前*2　経口投与*3
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg，JTZ-951 錠 2 mg，JTZ-951 錠 4 mg
使用錠数	1 回 1 錠又は 2 錠

*1：維持投与期では，Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満で維持するために，下表を参考に治験薬の用量を調節した。
*2：投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
*3：治験薬の投与は Week 0（治験薬投与開始日＝Day 1）から開始

【Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準】

Hb 濃度（g/dL）	調節方法	
	前 Visit からの Hb 濃度変化量が +2.0 g/dL 以下	**前 Visit からの Hb 濃度変化量が +2.0 g/dL 超**
13.0≦	休薬*1, *2	休薬*1 ただし，最低用量を投与している場合は中止
12.0≦～＜13.0	1 段階減量 ただし，最低用量を投与している場合は用量維持 また，前 Visit からの Hb 濃度変化量が −0.5 g/dL 以下の場合は用量維持することも可能	1 段階減量 ただし，最低用量を投与している場合は中止
10.0≦～＜12.0（目標範囲）	用量維持 ただし，Hb 濃度の推移を勘案し，Hb 濃度を目標範囲内に維持するよう 1 段階増減することも可能	
＜10.0	1 段階増量 ただし，前 Visit からの Hb 濃度変化量が+0.5 g/dL 以上の場合は用量維持 また，最高用量を投与している場合も用量維持とするが，最高用量を投与しているにもかかわらず 8.0 g/dL 未満を示した場合は中止	

*1：休薬後に再開する場合は，臨床検査受託機関（又は治験実施医療機関）にて測定された Hb 濃度が 12.0 g/dL 未満になったことを確認してから，1 段階減量して投与を再開する。
*2：休薬時に最低用量を投与していた場合は，最低用量で投与を再開する。

10) 投与期間

24 週間

11) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期		投与期			
Visit 名称	Scr Visit 1	Scr Visit 2	Week 0	Week 2	Week 4	Week 8
投与開始後（週）	−8〜−4	−2〜−1	0	2	4	8
基準日（Day）	−56〜−28	−14〜−7	1	15	29	57
Scr Visit 1 基準の許容範囲（Day）	—	±3	±3	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲（Day）	—	—	—	±3	±3	±8
文書同意取得	●					
登録センター連絡	●		●			
適格性の確認，被験者背景	●	●	●			
妊娠検査	●					
治験薬投与			←	—	—	→
治験薬用量調節					●	●
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	→
有効性の調査						
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●		●	●	●	●
鉄関連検査	●		●*3	●*3	●*3	●
安全性の調査						
有害事象の調査			←	—	—	→
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	→
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●		●			
胸部 X 線検査		●*1				
眼底検査		●*1				
血液学的検査	●		●		●	●
血液生化学的検査	●*2		●		●	●
血液凝固系検査	●		●		●	●
薬物濃度の調査						
JTZ-951 の血漿中濃度				●	●*4	●
その他の調査						
VEGF	●		●			●
NT-pro BNP			●		●	
服薬状況			←	—	—	→

*1：原則として Scr Visit 1 から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部 X 線検査は Scr Visit 1 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 1 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。

*2：intact-PTH は Scr Visit 1 のみ測定する。

*3：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 2，Week 4，Week 16，Week 24（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。

*4：透析前及び透析後に採血を実施する。なお，採血後の検体処理（血漿分離）が行えないなど，やむ得ない場合は，透析後の採血は実施しなくてもよい。

*5：眼底検査は Week 24 を基点に，±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

観察期名称	投与期				後観察期
Visit 名称	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24 又は中止時	F-up Visit 又は中止時
投与開始後（週）	12	16	20	24	26
基準日（Day）	85	113	141	169	183
Scr Visit 1 基準の許容範囲（Day）	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲（Day）	±8	±8	±8	−3〜+8	−3〜+8
文書同意取得					
登録センター連絡					
適格性の確認，被験者背景					
妊娠検査					
治験薬投与	→	→	→	→	
治験薬用量調節	●	●	●		
薬剤，療法の調査	→	→	→	→	→
有効性の調査					
Hb 濃度	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●	●	●	●	●
鉄関連検査	●	●*3	●	●*3	●*3
安全性の調査					
有害事象の調査	→	→	→	→	→
自覚症状，他覚所見	→	→	→	→	→
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図				●	
胸部 X 線検査				●	
眼底検査				●*5	
血液学的検査		●		●	●
血液生化学的検査		●		●	●
血液凝固系検査		●		●	●
薬物濃度の調査					
JTZ-951 の血漿中濃度				●	
その他の調査					
VEGF				●	
NT-pro BNP				●	
服薬状況及び投薬状況	→	→	→	→	

*1：原則として Scr Visit 1 から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部 X 線検査は Scr Visit 1 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 1 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。

*2：intact-PTH は Scr Visit 1 のみ測定する。

*3：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 2，Week 4，Week 16，Week 24（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。

*4：透析前及び透析後に採血を実施する。なお，採血後の検体処理（血漿分離）が行えないなど，やむ得ない場合は，透析後の採血は実施しなくてもよい。

*5：眼底検査は Week 24 を基点に，±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

12) 評価項目

【有効性】

(1) 主要評価項目

- 治験薬投与開始時から投与開始後 4 週までの混合効果モデルを用いて推定した週あたりの Hb 濃度上昇速度

(2) 副次評価項目

- 治験薬投与開始時から投与開始後 4 週までの混合効果モデルを用いて推定した被験者ごとの週あたりの Hb 濃度上昇速度
- 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度
- 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率
- 各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率
- 各 Visit の Hb 濃度の検査値
- 各 Visit の Hb 濃度の変化量
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調整回数
- 治験期間中の鉄剤使用状況
- Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）外を示した患者の割合
- Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合
- Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

(3) その他評価項目

- 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量
- 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

【安全性】

- 有害事象，副作用，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査及び臨床検査

【薬物動態】

- JTZ-951 の血漿中濃度

2.7.6.19.2 統計及び解析手法

2.7.6.19.2.1 有効性

2.7.6.19.2.1.1 有効性解析対象集団

- FAS：
  治験薬が投与され，投与後の有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者
- 4 週 PPS：
  治験実施計画に適合し，Week 4 までの治験薬の服薬率が 75%以上で，Week 4 の評価（Week 4 に該当する Visit に行った中止時の評価を含む）がなされた被験者
- 24 週 PPS：

治験実施計画に適合し，Week 24 までの治験薬の服薬率が 75%以上で，Week 24 の評価（Week 24 に該当する Visit に行った中止時の評価を含む）がなされた被験者

2.7.6.19.2.1.2 主要評価項目

解析対象集団を FAS 及び 4 週 PPS とした。

(1) 治験薬投与開始時から投与開始後 4 週までの混合効果モデルを用いて推定した週あたりの Hb 濃度上昇速度（95%信頼区間）

Week 0 を含む投与開始後 4 週までに得られた Hb 濃度に対して，固定効果に時間（解析用の週），変量効果に被験者を設定した混合効果モデルにより，週あたりの Hb 濃度上昇速度の推定値とその 95%信頼区間を算出した。週あたりの Hb 濃度上昇速度の推定値とその 95%信頼区間を図で示した。混合効果モデルによる推定で使用する自由度を Kenward-Roger 法で算出した。誤差成分の共分散構造として，Variance Components を指定した。

2.7.6.19.2.1.3 副次評価項目

(1)は，解析対象集団を FAS 及び 4 週 PPS とした。(7)を除いて(2)から(12)は，解析対象集団を FAS 及び 24 週 PPS とした。(7)は，解析対象集団を FAS，4 週 PPS 及び 24 週 PPS とした。

(1) 治験薬投与開始時から投与開始後 4 週までの混合効果モデルを用いて推定した被験者ごとの週あたりの Hb 濃度上昇速度

主要評価項目の解析で使用した混合効果モデルを用いて患者ごとの Hb 濃度上昇速度を推定し，その Hb 濃度上昇速度についてのカテゴリー（$\leq 0.0, 0.0 < - \leq 0.3, 0.3 < - \leq 0.5, 0.5 <$）を作成し，度数集計及び度数分布図を作成した。

(2) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度（95%信頼区間）

評価期間の Hb 濃度は，Week 20 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日の Hb 濃度の平均値とし，評価期間の Hb 濃度の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

投与終了時期の Hb 濃度を以下のように算出した。

- Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，投与終了時期の Hb 濃度は EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
- Week 4 以降で有効性の評価が 1 回測定された場合，EOT の Hb 濃度

(3) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率

評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満を達成した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

(4) 各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率

Hb濃度10.0 g/dL以上への達成率について経時的な推移をKaplan-Meier法を用いて推定した。なお，最初に目標値に到達した評価時期（各Visitの基準日）で「イベント」が生じたとみなし，この目標値に到達しないまま投与終了した被験者とWeek 0のHb濃度が目標値内である被験者はその時点で「打ち切り」が生じたとみなした。

(5) 各VisitのHb濃度の検査値

検査値の記述統計量及び平均値の95%信頼区間を算出し，推移図（平均値±標準偏差）を作成した。また，カテゴリー（8.0 g/dL未満，8.0 g/dL以上～10.0 g/dL未満，10.0 g/dL以上～12.0 g/dL未満，12.0 g/dL以上～13.0 g/dL未満，13.0 g/dL以上）を定め，度数集計を行い，度数分布図を作成した。

(6) 各VisitのHb濃度の変化量

変化量の記述統計量及び平均値の95%信頼区間を算出し，推移図（平均値±標準偏差）を作成した。

(7) 各Visit間及び投与期間の治験薬投与量

各Visit間及び治験を通じた投与期間で1日あたりの処方量の記述統計量を算出した。また，カテゴリー（0.5 mg未満，0.5 mg以上～1.5 mg未満，1.5 mg以上～3.0 mg未満，3.0 mg以上～5.0 mg未満，5.0 mg以上～7.0 mg未満，7.0 mg以上）を定めて度数集計を行い，度数分布図を作成した。

(8) 各Visit間及び投与期間の治験薬の用量調整回数

各Visit間の用量調節した被験者数を度数集計した。また，投与期間中の用量調節回数を度数集計し，記述統計量を算出した。

(9) 治験期間中の鉄剤使用状況

各Visit間の静注鉄剤の使用被験者数を度数集計し，静注鉄剤の使用量の記述統計量を算出した。また，治験期間中の経口鉄剤及び鉄を含有するリン血症治療剤の使用被験者数を度数集計した。治験期間中の静注鉄剤の使用量を算出する際には，Week 0，中止後観察日及びF-up Visitで取得したデータを除いた。

(10) Week 4以降にHb濃度が目標範囲（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）外を示した患者の割合

Week 4以降にHb濃度が10.0 g/dL未満又は12.0 g/dL以上となった患者の割合と割合の正確な95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

(11) Week 4以降にHb濃度が8.0 g/dL未満又は13.0 g/dL以上を示した患者の割合

Week 4以降にHb濃度が8.0 g/dL未満又は13.0 g/dL以上を示した患者の割合と割合の正確な95%信頼区間（Clopper-Pearson）を基準逸脱方向別に算出した。

(12) Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合
Week 24 までのいずれかの 4 週間に直前の Visit で測定された Hb 濃度からの変化量が 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

2.7.6.19.2.1.4 その他評価項目

解析対象集団を FAS 及び 24 週 PPS とした。

(1) 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量
Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC）及び RDW の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出し，推移図（平均値±標準偏差）を作成した。

(2) 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量
血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジンの記述統計量，第 1 四分位及び第 3 四分位を算出し，検査値の推移図（中央値及び四分位範囲）を作成した。

2.7.6.19.2.2 安全性

2.7.6.19.2.2.1 安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.19.2.2.2 安全性評価

(1) 有害事象及び副作用
治験薬投与開始時から F-up Visit(又は中止後)の調査終了時までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。
MedDRA 読み替え後の基本語（PT）と器官別大分類（SOC）を用いて有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を算出し，主な指標として安全性の評価を行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査
計量値は各 Visit における検査値の記述統計量を算出し，計数値は各 Visit における分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性の検討を行った。

(3) 検査値の異常値の検討
治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.19.2.3 薬物動態

解析対象集団を FAS，24 週 PPS 及び安全性解析対象集団とした。

用量補正した JTZ-951 の血漿中濃度を採血前の最終服薬からの経過時間に対してプロットし，JTZ-951 の薬物動態を確認した。

2.7.6.19.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.19-1 に示した。

61 名の被験者から文書同意を取得し，34 名の被験者に治験薬が投与された。治験薬の 24 週間の投与及び F-up Visit の観察を完了した被験者は 33 名であった。1 名の被験者が医師判断で中止となった。

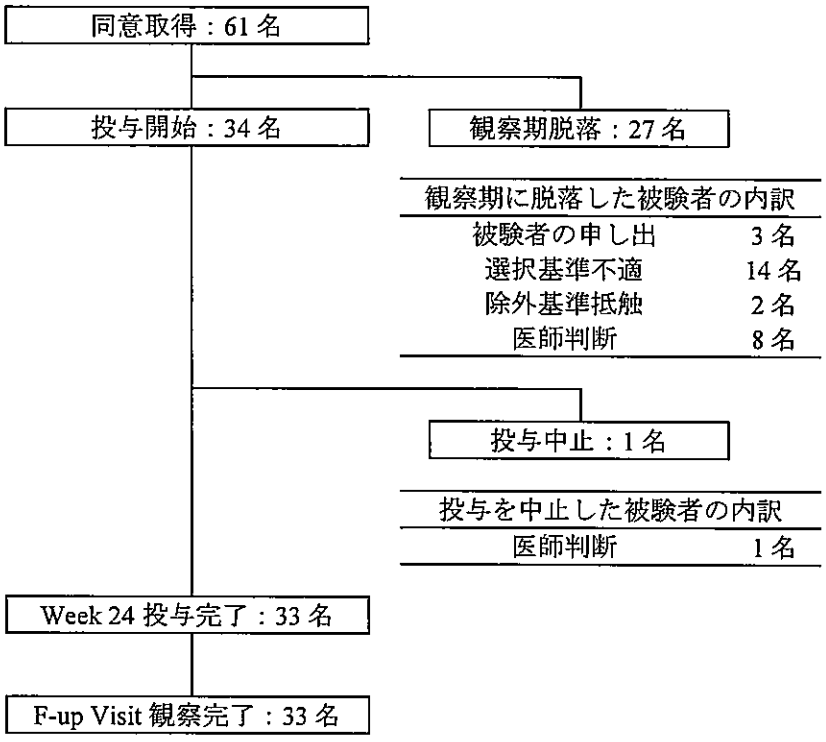


図 2.7.6.19-1　　被験者の内訳（MBA4-6）

Source：CTD5.3.5.2-4 図 10-1

2.7.6.19.4 有効性の評価

2.7.6.19.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団（FAS，4 週 PPS 及び 24 週 PPS）の被験者構成を表 2.7.6.19-1 に示した。

治験薬が投与された 34 名のうち，34 名を FAS，32 名を 4 週 PPS，及び 33 名を 24 週 PPS として採用した。

表 2.7.6.19-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA4-6）

治験薬投与被験者数	FAS		4 週 PPS		24 週 PPS	
	採用	不採用	採用	不採用	採用	不採用
34	34	0 〔理由〕 --	32	2 〔理由〕 治験薬の投与方法違反：1[*1] 併用制限薬違反：1[*1]	33	1 〔理由〕[*2] 治験薬の服薬率が 75%未満：1 Week 24 の有効性調査未実施：1 併用禁止薬違反：1

例数
*1：24 週 PPS 採用
*2：重複あり
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-1

2.7.6.19.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.19.4.2.1 被験者背景

FAS，4 週 PPS 及び 24 週 PPS の主な被験者背景を表 2.7.6.19-2 に示した。

FAS，4 週 PPS 及び 24 週 PPS の間で，被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.19-2　被験者背景（MBA4-6，FAS，4週 PPS 及び 24週 PPS）

項目（単位）		FAS (N＝34)	4週 PPS (N＝32)	24週 PPS (N＝33)
年齢（歳）	平均値	64.7	64.6	65.2
	標準偏差	10.0	10.2	9.7
性別	男性	25 (73.5)	24 (75.0)	24 (72.7)
	女性	9 (26.5)	8 (25.0)	9 (27.3)
閉経［女性のみ］	閉経前	2 (22.2)	2 (25.0)	2 (22.2)
	閉経後	7 (77.8)	6 (75.0)	7 (77.8)
体重（kg）	平均値	63.46	63.50	62.13
	標準偏差	15.05	15.20	13.08
ドライウェイト（kg）	平均値	61.16	61.13	59.91
	標準偏差	14.49	14.62	12.71
BMI（kg/m^2）*1	平均値	22.98	22.80	22.51
	標準偏差	4.40	4.45	3.53
収縮期血圧（mmHg）	平均値	146.7	147.4	146.1
	標準偏差	19.1	19.4	18.9
拡張期血圧（mmHg）	平均値	78.3	78.4	77.8
	標準偏差	8.8	9.0	8.4
脈拍数（回/min）	平均値	75.6	76.0	75.2
	標準偏差	10.4	10.5	10.4
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	6 (17.6)	6 (18.8)	5 (15.2)
	糖尿病性腎症	14 (41.2)	14 (43.8)	14 (42.4)
	腎硬化症	8 (23.5)	6 (18.8)	8 (24.2)
	その他	6 (17.6)	6 (18.8)	6 (18.2)

度数集計は例数（%）
*1：ドライウェイトを用いて算出
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-2

表 2.7.6.19-2　被験者背景（MBA4-6，FAS，4 週 PPS 及び 24 週 PPS）（続き）

項目（単位）		FAS (N = 34)	4 週 PPS (N = 32)	24 週 PPS (N = 33)
透析時随伴症状	有	19 (55.9)	19 (59.4)	19 (57.6)
	無	15 (44.1)	13 (40.6)	14 (42.4)
血液透析歴（年）	平均値 標準偏差	2.093 2.531	2.172 2.586	1.922 2.361
	＜1	15 (44.1)	14 (43.8)	15 (45.5)
	1≦～＜10	19 (55.9)	18 (56.3)	18 (54.5)
	10≦	0	0	0
透析時間（分）	＜0.25	14 (41.2)	14 (43.8)	14 (42.4)
	0.25≦	20 (58.8)	18 (56.3)	19 (57.6)
	平均値 標準偏差	238.2 34.6	238.1 32.3	238.2 35.1
	＜240	7 (20.6)	6 (18.8)	7 (21.2)
	240≦～＜300	23 (67.6)	23 (71.9)	22 (66.7)
	300≦	4 (11.8)	3 (9.4)	4 (12.1)
透析液流量（mL/分）	平均値 標準偏差	508.8 51.4	506.3 50.4	509.1 52.2
	＜500	3 (8.8)	3 (9.4)	3 (9.1)
	500≦～＜550	25 (73.5)	24 (75.0)	24 (72.7)
	550≦	6 (17.6)	5 (15.6)	6 (18.2)
血流量（mL/分）	平均値 標準偏差	217.4 43.2	218.4 44.4	216.4 43.5
	＜220	18 (52.9)	16 (50.0)	18 (54.5)
	220≦～＜240	3 (8.8)	3 (9.4)	3 (9.1)
	240≦	13 (38.2)	13 (40.6)	12 (36.4)
前観察期の経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与	0	0	0
	経口鉄剤のみ投与	3 (8.8)	3 (9.4)	3 (9.1)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与	9 (26.5)	8 (25.0)	8 (24.2)
	無	22 (64.7)	21 (65.6)	22 (66.7)

度数集計は例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-2

2.7.6.19.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

FAS 及び 24 週 PPS の主な有効性調査項目のベースライン値を表 2.7.6.19-3 に示した。

Hb 濃度のベースライン値は，FAS で 8.51 g/dL，4 週 PPS で 8.52 g/dL，24 週 PPS で 8.53 g/dL であった。

FAS，4 週 PPS 及び 24 週 PPS の間で，ベースライン値に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.19-3　主な有効性調査項目のベースライン値（MBA4-6，FAS 及び 24 週 PPS）

項目（単位）		FAS (N＝34)	24 週 PPS (N＝33)
Hb 濃度（g/dL）	平均値	8.51	8.53
	標準偏差	0.75	0.76
	＜8.0	6 (17.6)	6 (18.2)
	8.0≦～＜9.0	17 (50.0)	16 (48.5)
	9.0≦～＜10.0	10 (29.4)	10 (30.3)
	10.0≦	1 (2.9)	1 (3.0)
Ret 数（10^6/μL）	平均値	0.0382	0.0371
	標準偏差	0.0191	0.0184
血清鉄（μg/dL）	Q1	60.0	60.0
	中央値	77.0	77.0
	Q3	87.0	87.0
TIBC（μg/dL）	Q1	205.0	205.0
	中央値	237.5	236.0
	Q3	248.0	247.0
TSAT（%）	Q1	24.0	24.0
	中央値	30.5	31.0
	Q3	41.0	41.0
	≦10.0	0	0
	10.0＜～≦20.0	3 (8.8)	3 (9.1)
	20.0＜～≦40.0	21 (61.8)	20 (60.6)
	40.0＜	10 (29.4)	10 (30.3)
フェリチン（ng/mL）	Q1	131.00	131.00
	中央値	188.00	186.00
	Q3	305.00	281.00
	≦50	1 (2.9)	1 (3.0)
	50＜～≦100	5 (14.7)	5 (15.2)
	100＜～≦300	19 (55.9)	19 (57.6)
	300＜	9 (26.5)	8 (24.2)
sTfR（nmol/L）	Q1	8.80	9.00
	中央値	10.15	10.30
	Q3	13.40	13.40
ヘプシジン（ng/mL）	Q1	86.800	86.800
	中央値	108.500	108.000
	Q3	197.000	177.000

度数集計は例数（%）
Q1：第 1 四分位，Q3：第 3 四分位
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-3

2.7.6.19.4.3 主要評価項目

2.7.6.19.4.3.1 治験薬投与開始時から投与開始後 4 週までの混合効果モデルを用いて推定した週あたりの Hb 濃度上昇速度

週あたりの Hb 濃度上昇速度の推定値とその 95%信頼区間（95% CI）を算出し，表 2.7.6.19-4 に示した。

Hb 濃度上昇速度の推定値は，FAS で 0.302 g/dL/week（95% CI：0.239～0.365 g/dL/week），4 週 PPS で 0.313 g/dL/week（95% CI：0.247～0.378 g/dL/week）であった。

表 2.7.6.19-4　　混合効果モデルを用いて推定した週あたりの Hb 濃度上昇速度（MBA4-6）

	FAS（N＝34）	4 週 PPS（N＝32）
Hb 濃度上昇速度の推定値（g/dL/week） [95% CI]	0.302 [0.239, 0.365]	0.313 [0.247, 0.378]

Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-5

2.7.6.19.4.4 副次評価項目

2.7.6.19.4.4.1 治験薬投与開始時から投与開始後 4 週までの混合効果モデルを用いて推定した被験者ごとの週あたりの Hb 濃度上昇速度

FAS で Hb 濃度上昇速度の推定値が 0.5 g/dL/week を超えた被験者の割合は 32.4%（11 名）であった。4 週 PPS も FAS と同様の結果であった。

2.7.6.19.4.4.2 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度

2.7.6.19.4.4.2.1 投与終了時期の平均 Hb 濃度（FAS）

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.19-5 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 8.84 g/dL（95% CI：8.70～8.99 g/dL），投与終了時期で 11.01 g/dL（95% CI：10.69～11.32 g/dL）であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）にコントロールされていた。

表 2.7.6.19-5　　投与終了時期の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-6，FAS）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	34	8.84	0.42	7.9	8.78	9.6	[8.70, 8.99]
投与終了時期	34	11.01	0.89	8.8	11.18	12.7	[10.69, 11.32]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
投与終了時期の平均 Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 1 回測定された場合，EOT の Hb 濃度
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-6

2.7.6.19.4.4.2.2 評価期間の平均 Hb 濃度（24 週 PPS）

24 週 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.19-6 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 8.86 g/dL（95% CI：8.71～9.01 g/dL），評価期間で 11.07 g/dL（95% CI：10.79～11.36 g/dL）であった。評価期間の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）にコントロールされていた。

表 2.7.6.19-6　評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-6，24 週 PPS）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	33	8.86	0.42	7.9	8.80	9.6	[8.71, 9.01]
評価期間	33	11.07	0.81	9.6	11.20	12.7	[10.79, 11.36]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 20 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-7

2.7.6.19.4.4.3 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率

2.7.6.19.4.4.3.1 投与終了時期の平均 Hb 濃度の達成率（FAS）

投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率を表 2.7.6.19-7 に示した。

投与終了時期の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は 73.5%（95% CI：55.6%～87.1%）であった。

表 2.7.6.19-7　投与終了時期の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率（MBA4-6，FAS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
投与終了時期の平均 Hb 濃度	34	25	73.5%	[55.6, 87.1]

投与終了時期の平均 Hb 濃度：
Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値
Week 4 以降で有効性の評価が 1 回測定された場合，EOT の Hb 濃度
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-8

2.7.6.19.4.4.3.2 評価期間の平均 Hb 濃度の達成率（24 週 PPS）

評価期間の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率を表 2.7.6.19-8 に示した。

評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は 75.8%（95% CI：57.7%～88.9%）であった。

表 2.7.6.19-8　評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率（MBA4-6，24 週 PPS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
評価期間の平均 Hb 濃度	33	25	75.8%	[57.7, 88.9]

評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 20 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-9

2.7.6.19.4.4.4 各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率

FAS の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率及びその推移図を表 2.7.6.19-9 及び図 2.7.6.19-2 にそれぞれ示した。

FAS の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への累積到達率は，Week 4 の時点で 45.5%（15 名），Week 8 の時点で 75.8%（25 名），Week 12 の時点で 93.9%（31 名），Week 20 の時点で 100%（32 名）であった。

表 2.7.6.19-9　　Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率（MBA4-6，FAS）

		Week 0	Week 0<～≦Week 2	Week 2<～≦Week 4	Week 4<～≦Week 8
JTZ-951 投与群 (N＝34)	評価例数	34	33	26	18
	累積到達例数	0	7	15	25
	累積到達率	0%	21.2%	45.5%	75.8%
	打ち切り例数	1	0	0	0

		Week 8<～≦Week 12	Week 12<～≦Week 16	Week 16<～≦Week 20	Week 20<～≦Week 24
JTZ-951 投与群 (N＝34)	評価例数	8	1	1	0
	累積到達例数	31	31	32	32
	累積到達率	93.9%	93.9%	100%	100%
	打ち切り例数	1	0	0	0

目標値に到達しないまま投与終了した被験者と Week 0 の Hb 濃度が目標値内である被験者はその時点で「打ち切り」が生じたとみなした
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-10

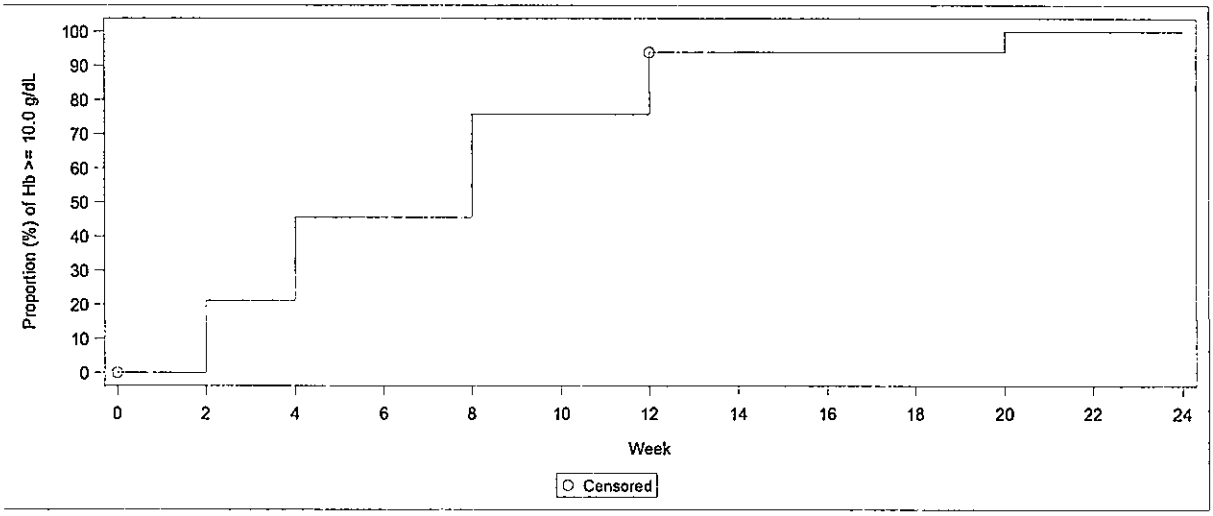


図 2.7.6.19-2　　Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率の推移図（MBA4-6，FAS）

Censored：打ち切り
目標値に到達しないまま投与終了した被験者と Week 0 の Hb 濃度が目標値内である被験者はその時点で「打ち切り」が生じたとみなした
例数は表 2.7.6.19-9 参照
Source：CTD5.3.5.2-4 図 11-1

2.7.6.19.4.4.5 各 Visit の Hb 濃度の検査値

FAS の各 Visit の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.19-10，その推移図を図 2.7.6.19-3，各 Visit の Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.19-11，その分布図を図 2.7.6.19-4 に示した。

FAS のベースラインの Hb 濃度は 8.51 g/dL であった。治験薬投与開始後，Hb 濃度は上昇し，Week 4 で 9.72 g/dL, Week 8 で 10.78 g/dL となり，それ以降は Week 24 まで 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の範囲を推移した。Hb 濃度は Week 20 で 11.19 g/dL，Week 24 で 10.95 g/dL であった。

FAS のベースラインでは，Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合（79.4% [27 名]）が最も高く，次いで 8.0 g/dL 未満の被験者の割合（17.6% [6 名]）が高かった。治験薬投与開始後，Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は減少し，Week 8 及びそれ以降では Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の被験者の割合が最も高かった。Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の被験者の割合は，Week 20 で 75.8%（25 名），Week 24 で 63.6%（21 名）であった。

表 2.7.6.19-10　Hb 濃度の記述統計量（MBA4-6，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8
JTZ-951 投与群 (N = 34)	例数	34	34	34	34	34	33
	平均値	9.19	8.82	8.51	9.17	9.72	10.78
	標準偏差	0.41	0.47	0.75	0.91	1.11	1.09
	[95% CI]	[9.05, 9.34]	[8.66, 8.99]	[8.25, 8.78]	[8.85, 9.49]	[9.33, 10.11]	[10.39, 11.16]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 34)	例数	33	33	33	33	34	33
	平均値	11.36	11.37	11.19	10.95	10.91	10.42
	標準偏差	0.95	0.78	0.92	0.91	0.94	0.87
	[95% CI]	[11.03, 11.70]	[11.09, 11.64]	[10.87, 11.52]	[10.63, 11.28]	[10.58, 11.24]	[10.12, 10.73]

投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-11

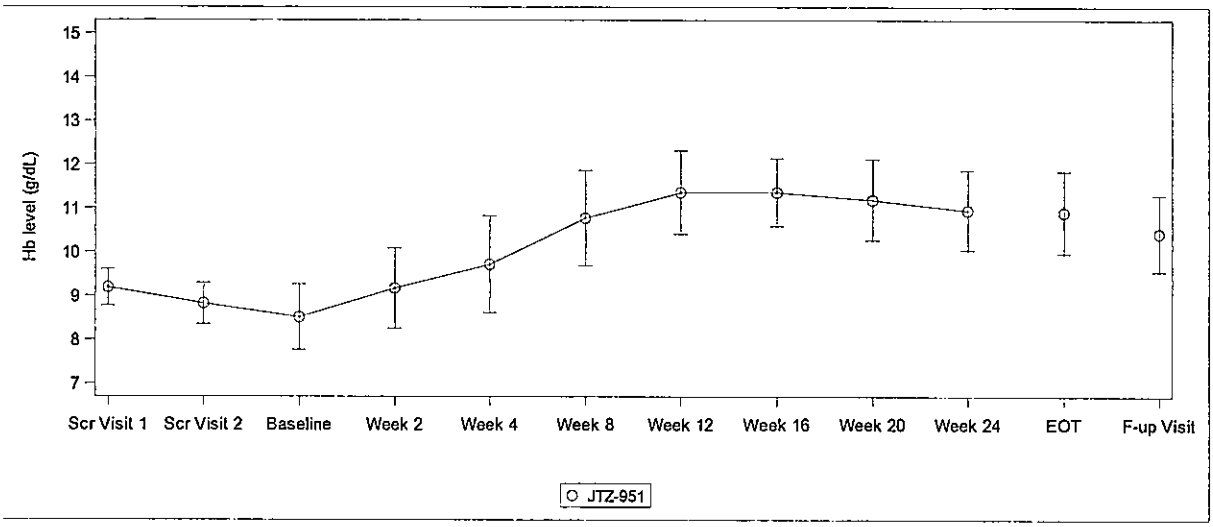


図 2.7.6.19-3　　Hb 濃度の推移図（MBA4-6，FAS）

平均値±標準偏差
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.19-10 参照
Source：CTD5.3.5.2-4 図 11-2

表 2.7.6.19-11　　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-6，FAS）

Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8
JTZ-951 投与群 (N＝34)	例数	34	34	34	34	34	33
	＜8.0	0	0	6 (17.6)	2 (5.9)	1 (2.9)	0
	8.0≦～＜10.0	34 (100)	34 (100)	27 (79.4)	24 (70.6)	18 (52.9)	7 (21.2)
	10.0≦～＜12.0	0	0	1 (2.9)	8 (23.5)	14 (41.2)	20 (60.6)
	12.0≦～＜13.0	0	0	0	0	1 (2.9)	6 (18.2)
	13.0≦	0	0	0	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N＝34)	例数	33	33	33	33	34	33
	＜8.0	0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	1 (3.0)	1 (3.0)	3 (9.1)	7 (21.2)	8 (23.5)	12 (36.4)
	10.0≦～＜12.0	22 (66.7)	25 (75.8)	25 (75.8)	21 (63.6)	21 (61.8)	21 (63.6)
	12.0≦～＜13.0	9 (27.3)	5 (15.2)	4 (12.1)	5 (15.2)	5 (14.7)	0
	13.0≦	1 (3.0)	2 (6.1)	1 (3.0)	0	0	0

例数（%）
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-12

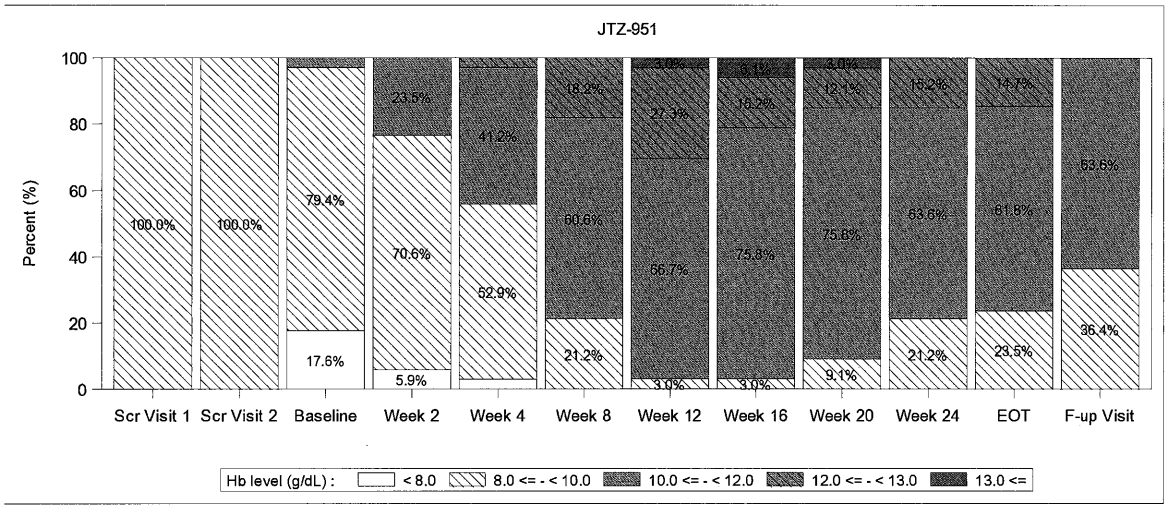


図 2.7.6.19-4　　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-6, FAS）

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
例数は表 2.7.6.19-11 参照
Source：CTD5.3.5.2-4 図 11-3

2.7.6.19.4.4.6 各 Visit の Hb 濃度の変化量

FAS の各 Visit の Hb 濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.19-12 に示した。

FAS の Hb 濃度の変化量は Week 4 で 1.21 g/dL, Week 8 で 2.25 g/dL, Week 20 で 2.66 g/dL, Week 24 で 2.42 g/dL であった。

表 2.7.6.19-12　　Hb 濃度の変化量の記述統計量（MBA4-6, FAS）

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）					
		Scr Visit 1	Scr Visit 2	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8
JTZ-951 投与群 (N = 34)	例数	34	34	34	34	34	33
	平均値	0.68	0.31	--	0.66	1.21	2.25
	標準偏差	0.86	0.43	--	0.67	0.98	1.28
	[95% CI]	[0.38, 0.98]	[0.16, 0.46]	[--, --]	[0.43, 0.89]	[0.87, 1.55]	[1.79, 2.70]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）					
		Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 34)	例数	33	33	33	33	34	33
	平均値	2.83	2.84	2.66	2.42	2.39	1.89
	標準偏差	1.31	0.97	0.90	0.84	0.85	0.76
	[95% CI]	[2.37, 3.30]	[2.49, 3.18]	[2.34, 2.98]	[2.13, 2.72]	[2.10, 2.69]	[1.62, 2.16]

投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-13

2.7.6.19.4.4.7 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

FAS の各 Visit 間及び投与期間を通しての 1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計を表 2.7.6.19-13，その分布図を図 2.7.6.19-5 に示した。

Week 0～Week 4（初期投与期）での処方量は原則 4 mg/日とし，Week 4～Week 24（維持投与期）では維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。

いずれの被験者でも，治験実施計画書の規定に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。

FAS の Week 20～Week 24 で，処方量が 0.5 mg/日未満の被験者の割合は 3.0%（1 名），0.5 mg/日以上 1.5 mg/日未満の被験者の割合は 18.2%（6 名），1.5 mg/日以上 3.0 mg/日未満の被験者の割合は 27.3%（9 名），3.0 mg/日以上 5.0 mg/日未満の被験者の割合は 27.3%（9 名），5.0 mg/日以上 7.0 mg/日未満の被験者の割合は 21.2%（7 名），7.0 mg/日以上の被験者の割合は 3.0%（1 名）であった。Week 20～Week 24 の平均処方量は 3.31 mg/日であった。

FAS では，投与期間を通しての処方量が 1.5 mg/日未満の被験者はいなかった。1.5 mg/日以上 3.0 mg/日未満の被験者の割合は 35.3%（12 名），3.0 mg/日以上 5.0 mg/日未満の被験者の割合は 41.2%（14 名），5.0 mg/日以上 7.0 mg/日未満の被験者の割合は 20.6%（7 名），7.0 mg/日以上の被験者の割合は 2.9%（1 名）であった。投与期間を通しての平均処方量は 3.86 mg/日であった。

表 2.7.6.19-13　1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計（MBA4-6, FAS）

処方量（mg/日）		Week 0～ Week 2	Week 2～ Week 4	Week 0～ Week 4	Week 4～ Week 8
JTZ-951 投与群 (N = 34)	例数	34	34	34	34
	平均値	4.00	3.88	3.94	4.56
	標準偏差	0.00	0.69	0.34	1.28
	＜0.5	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
	0.5≦～＜1.5	0	0	0	0
	1.5≦～＜3.0	0	0	1 (2.9)	0
	3.0≦～＜5.0	34 (100)	33 (97.1)	33 (97.1)	21 (61.8)
	5.0≦～＜7.0	0	0	0	12 (35.3)
	7.0≦	0	0	0	0

処方量（mg/日）		Week 8～ Week 12	Week 12～ Week 16	Week 16～ Week 20	Week 20～ Week 24	Week 0～ EOT
JTZ-951 投与群 (N = 34)	例数	33	33	33	33	34
	平均値	4.25	3.63	3.40	3.31	3.86
	標準偏差	2.06	2.23	2.30	2.10	1.51
	＜0.5	2 (6.1)	0	2 (6.1)	1 (3.0)	0
	0.5≦～＜1.5	1 (3.0)	6 (18.2)	6 (18.2)	6 (18.2)	0
	1.5≦～＜3.0	5 (15.2)	9 (27.3)	8 (24.2)	9 (27.3)	12 (35.3)
	3.0≦～＜5.0	15 (45.5)	9 (27.3)	9 (27.3)	9 (27.3)	14 (41.2)
	5.0≦～＜7.0	6 (18.2)	6 (18.2)	5 (15.2)	7 (21.2)	7 (20.6)
	7.0≦	4 (12.1)	3 (9.1)	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (2.9)

例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-14

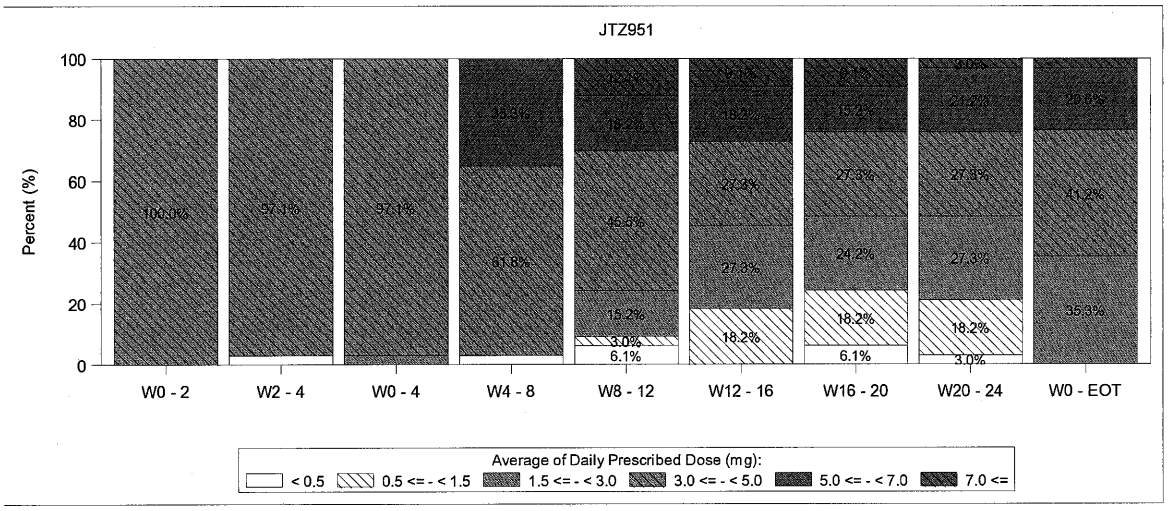


図 2.7.6.19-5　　1 日あたりの処方量のカテゴリー集計（MBA4-6, FAS）

W0 - 2：Week 0～Week 2
W2 - 4：Week 2～Week 4
W0 - 4：Week 0～Week 4
W4 - 8：Week 4～Week 8
W8 - 12：Week 8～Week 12
W12 - 16：Week 12～Week 16
W16 - 20：Week 16～Week 20
W20 - 24：Week 20～Week 24
W0 - EOT：Week 0～投与終了時評価
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
例数は表 2.7.6.19-13 参照
Source：CTD5.3.5.2-4 図 11-5

2.7.6.19.4.4.8 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調整回数

FAS の投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計を表 2.7.6.19-14 に示した。

FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 1.9 回であった。

FAS の投与期間を通しての用量調節回数が 3 回以下の被験者の割合は 8 割超であった。治験薬の用量を調節しなかった被験者の割合は 17.6%（6 名）であった。治験薬の用量調節が 1 回の被験者の割合は 29.4%（10 名），2 回の被験者の割合は 14.7%（5 名）であった。

表 2.7.6.19-14　投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計（MBA4-6，FAS）

用量調節回数（回）	Week 0～EOT
例数	34
平均値±標準偏差	1.9 ± 1.5
0	6 (17.6)
1	10 (29.4)
2	5 (14.7)
3	8 (23.5)
4	3 (8.8)
5	2 (5.9)
6≦	0

度数集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-15，表 11-16

2.7.6.19.4.4.9 治験期間中の鉄剤使用状況

FAS の治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計を表 2.7.6.19-15，静注鉄剤使用量の記述統計量を表 2.7.6.19-16 に示した。

FAS でJTZ-951 と経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者はいなかった。経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 17.6%（6 名），鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 32.4%（11 名），経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 50.0%（17 名）であった。また，治験期間中に静注鉄剤を JTZ-951 と併用した被験者の割合は 20.6%（7 名）であった。治験薬投与期間中の静注鉄剤の累積使用量の平均値は 451.4 mg であった。

表 2.7.6.19-15　治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計（MBA4-6，FAS）

項目			JTZ-951 投与群（N＝34）
経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		0
	経口鉄剤のみ投与		6 (17.6)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		11 (32.4)
	無		17 (50.0)
静注鉄剤の投与		有	7 (20.6)
		無	27 (79.4)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-4 表 11-17

表 2.7.6.19-16　静注鉄剤使用量の記述統計量（MBA4-6，FAS）

記述統計量		静注鉄剤　使用量（mg）				
		Week 0	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTZ-951 投与群 (N＝34)	静注鉄剤使用被験者数	0	0	0	3	2
	平均値	--	--	--	133.3	140.0
	標準偏差	--	--	--	100.7	--

記述統計量		静注鉄剤　使用量（mg）				
		Week 16	Week 20	Week 24	F-up Visit	治験期間全体*1
JTZ-951 投与群 (N＝34)	静注鉄剤使用被験者数	6	6	5	3	7
	平均値	173.3	126.7	136.0	53.3	451.4
	標準偏差	109.3	39.3	35.8	23.1	134.1

*1：Week 0，中止後観察日及び F-up Visit の使用量を除く。
Source：CTD5.3.5.2-4 14.2.1.20

2.7.6.19.4.5 その他評価項目

2.7.6.19.4.5.1 赤血球関連パラメータ

Ret 数は Week 2 で上昇し，Week 4 から低下傾向を示したものの，Week 24 までベースラインより高い値を推移した。Ht 値及び RBC 数は Week 12 まで上昇し，その後は同程度の値を推移した。MCV は Week 8 まで上昇し，その後は低下傾向を示したものの，ベースラインと同程度の値を推移した。MCH 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。RDW は Week 2 で上昇し，Week 4 から低下傾向を示したものの，ベースラインと同程度の値を推移した（「CTD5.3.5.2-4，11.4.3.1 項」参照）。

2.7.6.19.4.5.2 鉄関連検査

血清鉄にベースラインからの大きな変動は認められなかった。TIBC 及び sTfR はベースラインに比べ高値を推移した。TSAT，フェリチン及びヘプシジンはベースラインに比べ低値を推移した（「CTD5.3.5.2-4，11.4.3.2 項」参照）。

2.7.6.19.5 薬物動態の評価

JTZ-951 の血漿中濃度は，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた上昇が認められた。また，JTZ-951 の血漿中濃度は，最終服薬からの時間の経過に伴い低下した（「CTD5.3.5.2-4 図 11-17」参照）。

2.7.6.19.6 安全性の評価

2.7.6.19.6.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

治験薬が投与された 34 名すべての被験者は，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施され，安全性解析対象集団に採用された。

安全性解析対象集団の治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.19-17 に示した。

Week 0～Week 4（初期投与期）での 1 日あたりの処方量は原則 4 mg/日とし，Week 4 以降（維

持投与期）では維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。

曝露期間が 141 日以上 169 日未満の被験者は 10 名（29.4%），169 日以上の被験者は 19 名（55.9%）であった。

表 2.7.6.19-17　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA4-6）

投与群	曝露期間（日）						
	<29	29≦～<57	57≦～<85	85≦～<113	113≦～<141	141≦～<169	169≦
JTZ-951 (N = 34)	0	1 (2.9)	0	3 (8.8)	1 (2.9)	10 (29.4)	19 (55.9)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-4 表 12-1

2.7.6.19.6.2 有害事象

2.7.6.19.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.19-18 に示した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象 8 名（23.5%）に認められたが，重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は認められなかった。

有害事象が 29 名（85.3%）に，副作用が 2 名（5.9%）に認められた。高度と判定された有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.19-18　有害事象の要約（MBA4-6）

項目	JTZ-951 投与群（N = 34）
全有害事象	29 (85.3)
高度な有害事象	0
副作用	2 (5.9)
死亡	0
重篤な有害事象	8 (23.5)
重篤な副作用	0
有害事象による中止*1	0

例数（%）
安全性解析対象集団
*1：重篤な有害事象を除く
Source：CTD5.3.5.2-4 表 12-4

2.7.6.19.6.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象の発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-27 に示した。

有害事象は 34 名中 29 名（85.3%）に 104 件発現した。

5%以上に発現した器官別大分類別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」が 14 名（41.2%）

に 17 件，「胃腸障害」が 12 名（35.3%）に 16 件，「傷害、中毒および処置合併症」11 名（32.4%）に 16 件，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 8 名（23.5%）に 11 件，「臨床検査」が 6 名（17.6%）に 9 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 5 名（14.7%）に 6 件，「皮膚および皮下組織障害」が 5 名（14.7%）に 6 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 4 名（11.8%）に 5 件，「代謝および栄養障害」が 4 名（11.8%）に 4 件，「眼障害」が 3 名（8.8%）に 4 件，「心臓障害」が 2 名（5.9%）に 4 件，「耳および迷路障害」が 2 名（5.9%）に 2 件であった。

2.7.6.19.6.2.3 有害事象の重症度

高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象が 10 名（29.4%）に 17 件認められた。2 名以上で発現した中等度の有害事象は，2 名（5.9%）に認められたシャント狭窄であった。

2.7.6.19.6.2.4 発現頻度順の有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（2 名以上発現）を表 2.7.6.19-19 に示した。

3 名以上に発現した有害事象は，シャント狭窄が 5 名（14.7%），ウイルス性上気道感染が 5 名（14.7%），胃腸炎が 3 名（8.8%）であった。

表 2.7.6.19-19　発現頻度順の有害事象（MBA4-6，2名以上発現）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	JTZ-951 投与群（N＝34）
シャント狭窄	5 (14.7)
ウイルス性上気道感染	5 (14.7)
胃腸炎	3 (8.8)
腹部不快感	2 (5.9)
腹痛	2 (5.9)
血圧上昇	2 (5.9)
気管支炎	2 (5.9)
C-反応性蛋白増加	2 (5.9)
脱水	2 (5.9)
下痢	2 (5.9)
鼻出血	2 (5.9)
胃食道逆流性疾患	2 (5.9)
高リン酸塩血症	2 (5.9)
四肢痛	2 (5.9)
関節周囲炎	2 (5.9)
歯周炎	2 (5.9)
胸膜炎	2 (5.9)
網膜出血	2 (5.9)
シャント閉塞	2 (5.9)
上気道の炎症	2 (5.9)
嘔吐	2 (5.9)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-4 表 12-6

2.7.6.19.6.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.19-20 に示した。

副作用は2名（5.9%）に2件認められ，後嚢部混濁及び血圧上昇が各1名（2.9%）に1件であった。副作用はすべて軽度であった。

表 2.7.6.19-20　副作用の発現例数及び発現件数（MBA4-6）

副作用名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N＝34）	
	件数	例数（%）
合計	2	2 (5.9)
眼障害	1	1 (2.9)
後嚢部混濁	1	1 (2.9)
臨床検査	1	1 (2.9)
血圧上昇	1	1 (2.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-4 表 12-7

2.7.6.19.6.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.19-21，重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.2-4 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した。

重篤な有害事象は 34 名中 8 名（23.5%）に 13 件認められた。重篤な有害事象は，シャント狭窄が 2 件，白内障，シャント感染，シャント閉塞，房室ブロック，医療機器関連合併症，脱水，心膜炎，胸膜炎，冠動脈狭窄，肺うっ血，回転性めまいが各 1 件であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.19-21　重篤な有害事象一覧表（MBA4-6）

被験者識別コード（性別/年齢）	有害事象名 PT（MedDRA/J V.20.0）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/69 歳）	白内障	81	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	26
[redacted]（男性/48 歳）	シャント感染	39	6 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	40
[redacted]（女性/63 歳）	シャント閉塞	43	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	3
	シャント狭窄	106	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	3
[redacted]（男性/74 歳）	房室ブロック	140	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	9
	医療機器関連合併症	155	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1
	脱水	172	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	4
	心膜炎	178	--[*1]	中等度	関連なし	非該当	有	軽快	--
	胸膜炎	227	--[*1]	中等度	関連なし	非該当	有	軽快	--
[redacted]（男性/71 歳）	冠動脈狭窄	164	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	52
[redacted]（男性/60 歳）	肺うっ血	57	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	5
[redacted]（男性/63 歳）	回転性めまい	58	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted]（女性/53 歳）	シャント狭窄	33	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	13

安全性解析対象集団
*1：治験薬投与終了後の発現
Source：CTD5.3.5.2-4 表 12-10

2.7.6.19.6.3 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.19-22 に示した。

3 名以上の被験者で認められた臨床検査異常値は，無機リン増加が 6 名（17.6%），リンパ球減少及び CRP 定量増加が各 5 名（14.7%），血糖増加，中性脂肪増加及び K 増加が各 3 名（8.8%）であった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.19-22　臨床検査異常値の発現例数（MBA4-6）

項目	JTZ-951 投与群（N＝34）	
	方向	例数（%）
リンパ球	減少	5 (14.7)
好酸球	増加	1 (2.9)
血糖	増加	3 (8.8)
中性脂肪	増加	3 (8.8)
アルブミン	減少	1 (2.9)
ALT	増加	1 (2.9)
γ-GTP	増加	1 (2.9)
ALP	増加	1 (2.9)
BUN	増加	1 (2.9)
クレアチニン	増加	2 (5.9)
Ca	減少	2 (5.9)
無機リン	増加	6 (17.6)
K	減少	1 (2.9)
K	増加	3 (8.8)
CRP 定量	増加	5 (14.7)
APTT	増加	1 (2.9)
D ダイマー	増加	1 (2.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-4 表 12-11

2.7.6.19.6.4 バイタルサイン

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.19-23 に示した。

3 名以上の被験者で認められたバイタルサイン異常値は，収縮期血圧増加が 7 名（20.6%），体温減少が 3 名（8.8%）であった。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.19-23　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA4-6）

項目	JTZ-951 投与群（N＝34）	
	方向	例数（%）
収縮期血圧	減少	1 (2.9)
収縮期血圧	増加	7 (20.6)
拡張期血圧	増加	1 (2.9)
体温	減少	3 (8.8)
体重	増加	1 (2.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-4 表 12-12

2.7.6.19.6.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

標準 12 誘導心電図の異常は散見されたものの，臨床上問題となる変化は認められなかった。

胸部 X 線検査での肺野所見の異常は認められなかった。

Scr Visit 1 と比較して Week 24 での眼底検査に異常所見の明らかな増加は認められなかった。

2.7.6.19.7 その他の調査

2.7.6.19.7.1 VEGF 及び NT-pro BNP

治験薬投与開始後，VEGF 及び NT-pro BNP に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.19.8 考察と全般的結論

腎性貧血を伴う ESA 未使用の血液透析患者を対象に，JTZ-951 を 1 日 1 回 24 週間投与した。初期投与期に初回用量 4 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した結果，Hb 濃度の上昇が認められ，上昇速度の推定値は 0.302 g/dL/week（95% CI：0.239～0.365 g/dL/week）であった。維持投与期に Hb 濃度に基づき JTZ-951 を 1 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 20 週間投与した結果，Week 8 以降に Hb 濃度は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の範囲を推移した。投与終了時期の平均 Hb 濃度は 11.01 g/dL（95% CI：10.69～11.32 g/dL），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率は 73.5%（95% CI：55.6%～87.1%）であり，Hb 濃度は適切に管理された。

腎性貧血を伴う ESA 未使用の血液透析患者を対象に，初期投与期に JTZ-951 を 1 日 1 回 4 mg，維持投与期に個体内用量調節法により 1 日 1 回 1～8 mg 投与した結果，JTZ-951 の 24 週間投与時の安全性に問題がないことが確認された。